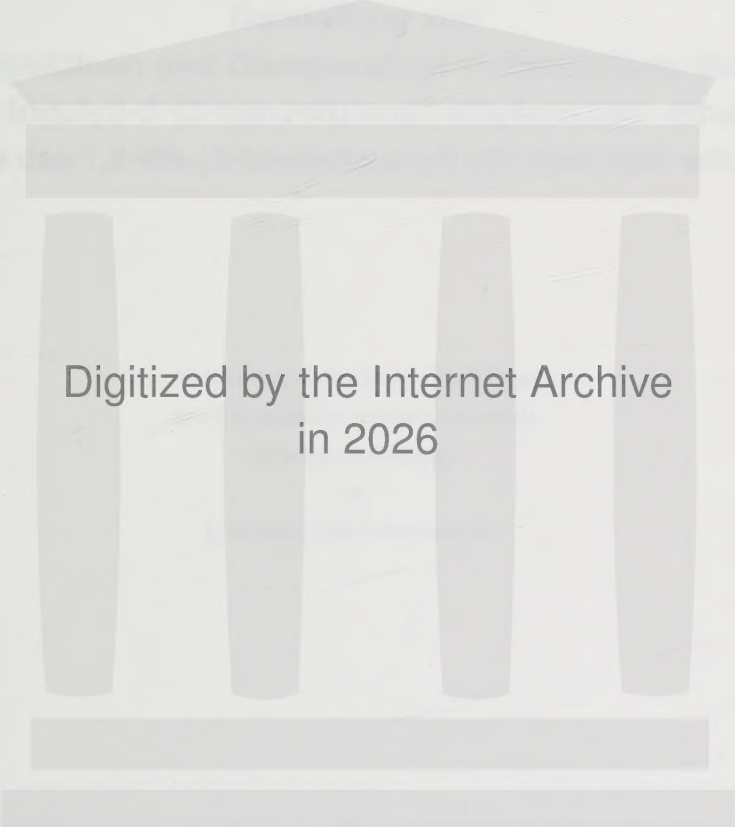


**Darstellung von
Diamidinen und Diimidazoliny-Verbindungen des
1-(2-Indolyl)-2-(2-benzofuranyl) ethylens und -ethans
sowie des 1,2-Bis (2-benzofuranyl) ethylens und -ethans**

von
Helmut Char
aus
Esslingen/Neckar

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548222_0062

**Darstellung von
Diamidinen und Diimidazoliny-Verbindungen des
1-(2-Indolyl)-2-(2-benzofuranyl) ethylens und -ethans
sowie des 1,2-Bis (2-benzofuranyl) ethylens und -ethans**

Den Naturwissenschaftlichen Fachbereichen
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt
von
Helmut Char
aus
Esslingen/Neckar

Als Dissertation genehmigt von den
Naturwissenschaftlichen Fachbereichen der Universität
Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Februar 1978

Vorsitzender der
Promotionskommission : Professor Dr. E. Schweizer

Erstberichterstatte r : Professor Dr. O. Dann

Zweitberichterstatte r : Professor Dr. H. Hofmann

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 1973 bis August 1977 im Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Lehrstuhl für Angewandte Chemie, der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. Dann, der die Anregung zu dieser Arbeit gab, danke ich sehr herzlich für seine fördernde Unterstützung bei ihrem Fortgang und für das mir stets entgegengebrachte Verständnis.

INHALTSVERZEICHNIS

Zusammenfassung	1
1. <u>Theoretischer Teil</u>	3
1.1. Ausgangspunkt und Zielsetzung für die Synthese von 1,2-Disubstituierten Ethylen-Verbindungen	3
1.2. 2-Formylindole	7
1.3. 2-Formylbenzofurane	11
1.4. Phosphoniumsalze und Phosphonate des 2-Benzofurans	16
1.5. 1-(2-Indolyl)-2-(2-benzofuranyl) ethylene und -ethane ..	20
1.6. 1,2-Bis(2-benzofuranyl)ethylene und -ethane	25
1.7. Anilide der 2-Indol- und 2-Benzofurancarbonsäure	27
1.8. Versuche zur Darstellung von 1,2-Bis(2-indolyl)ethylen ..	29
2. <u>Experimenteller Teil</u>	32
2.1. Allgemeine Angaben	32
2.2. 2-Formylindole	
5-Brom-2-indolcarbonsäure-ethylester (1a)	35
5-Brom-2-hydroxymethylindol (1b)	36
5-Brom-2-formylindol (1c)	37
5-Cyano-2-indolcarbonsäure-ethylester (2a)	37
5-Cyano-2-hydroxymethylindol (2b)	38
5-Cyano-2-formylindol (2c)	40
4-Methyl-3-nitrobenzonitril	41
4-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäure-ethylester ...	41
6-Cyano-2-indolcarbonsäure-ethylester (3a)	42
6-Cyano-2-hydroxymethylindol (3b)	43
6-Cyano-2-formylindol (3c)	44

2.3. 2-Formylbenzofurane

5-Cyano-2-acetylbenzofuran (4)	45
5-Cyano-2-benzofurancarbonsäure (5)	46
5-Brom-2-benzofurancarbonsäure-ethylester (6)	47
5-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-ethylester (7a)	48
5-Cyano-2-hydroxymethylbenzofuran (7b)	49
5-Cyano-2-formylbenzofuran (7c)	51
4-Cyano-2-hydroxybenzaldehyd (8c)	52
Versuche zur Darstellung von	
4-Cyano-2-hydroxybenzaldehyd	53
6-Cyano-2-benzofurancarbonsäure (9)	55
6-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-ethylester (10a)	55
6-Cyano-2-hydroxymethylbenzofuran (10b)	56
6-Cyano-2-formylbenzofuran (10c)	58

2.4. Phosphoniumsalze des 2-Benzofurans

5-Cyano-2-chlormethylbenzofuran (7d)	59
(5-Cyano-2-benzofuranylmethyl) triphenyl= phosphoniumchlorid (7e)	60
5-Cyano-2-jodmethylbenzofuran (7f)	61
6-Cyano-2-chlormethylbenzofuran (10d)	61
(6-Cyano-2-benzofuranylmethyl) triphenyl= phosphoniumchlorid (10e)	62
6-Cyano-2-brommethylbenzofuran (10f)	62

2.5. 1-(2-Indolyl)-2-(2-benzofuranyl)ethylene und -ethane

trans-1-(5-Brom-2-indolyl)-2-(5-brom-2-benzofuranyl) ethylen (11)	63
trans-1-(5-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (14a)	64
trans-1-(6-Brom-2-indolyl)-2-(5-brom-2-benzofuranyl) ethylen (12)	65
trans-1-(6-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (15a)	65

cis/trans-1-(5-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (16)	66
cis/trans-1-(5-Cyano-2-indolyl)-2-(6-cyano-benzofuranyl) ethylen (17)	66
cis/trans-1-(6-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (18)	67
cis/trans-1-(6-Cyano-2-indolyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (19)	68
1-(5-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl) ethan (20a)	68
1-(5-Amidino-2-indolyl)-2-(5-amidino-2-benzofuranyl) ethan-dihydrochlorid (20b)	69
1-(5-Cyano-2-indolyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethan (21a)	70
1-(5-Amidino-2-indolyl)-2-(6-amidino-2-benzofuranyl) ethan-dihydrochlorid (21b)	70
1-(6-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl) ethan (22a)	71
1-(6-Amidino-2-indolyl)-2-(5-amidino-2-benzofuranyl) ethan-dihydrochlorid (22b)	72
1-(6-Cyano-2-indolyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethan (23a)	73
1-(6-Amidino-2-indolyl)-2-(6-amidino-2-benzofuranyl) ethan-dihydrochlorid (23b)	73
trans-1-(5-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (14a)	74
trans-1-(5-Amidino-2-indolyl)-2-(5-amidino-2-benzofuranyl) ethylen-dihydrochlorid (14b)	75
trans-1-[5-(2-Imidazoliny)-2-indolyl]-2-[5-(2-imidazoliny)-2-benzofuranyl] ethylen-dihydrochlorid (14c)	76
trans-1-(6-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (15a)	77
trans-1-(6-Amidino-2-indolyl)-2-(5-amidino-2-benzofuranyl) ethylen-dihydrochlorid (15b)	77
trans-1-[6-(2-Imidazoliny)-2-indolyl]-2-[5-(2-imidazoliny)-2-benzofuranyl] ethylen-dihydrochlorid (15c)	78
trans-1-(5-Cyano-2-indolyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (24a)	79

trans-1-(5-Amidino-2-indolyl)-2-(6-amidino-2-benzofuranyl) ethylen-dihydrochlorid (24b)	80
trans-1-[5-(2-ImidazolinyI)-2-indolyl]-2-[6-(2-imidazolinyI)-2-benzofuranyl] ethylen-dihydrochlorid (24c) ...	81
trans-1-(6-Cyano-2-indolyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (25a)	81
trans-1-(6-Amidino-2-indolyl)-2-(6-amidino-2-benzofuranyl) ethylen-dihydrochlorid (25b)	82
trans-1-[6-(2-ImidazolinyI)-2-indolyl]-2-[6-(2-imidazolinyI)-2-benzofuranyl] ethylen-dihydrochlorid (25c) ...	83
2.6. 1,2-Bis(2-benzofuranyl) ethylene und -ethane	
trans-1,2-Bis(5-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (26)	84
trans-1-(5-Cyano-2-benzofuranyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (27a)	84
trans-1-(5-Amidino-2-benzofuranyl)-2-(6-amidino-2-benzofuranyl) ethylen-dihydrochlorid (27b)	85
trans-1-[5-(2-ImidazolinyI)-2-benzofuranyl]-2-[6-(2-imidazolinyI)-2-benzofuranyl] ethylen-dihydrochlorid (27c)	86
trans-1,2-Bis(6-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (28a)	86
trans-1,2-Bis(6-amidino-2-benzofuranyl) ethylen-dihydrochlorid (28b)	87
trans-1,2-Bis[6-(2-imidazolinyI)-2-benzofuranyl] ethylen-dihydrochlorid (28c)	88
1-(5-Cyano-2-benzofuranyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethan (29a)	89
1-(5-Amidino-2-benzofuranyl)-2-(6-amidino-2-benzofuranyl) ethan-dihydrochlorid (29b)	89
1,2-Bis(6-cyano-2-benzofuranyl) ethan (30a)	90
1,2-Bis(6-amidino-2-benzofuranyl) ethan-dihydrochlorid (30b)	91
2.7. Anilide der 2-Indol- und 2-Benzofurancarbonsäure	
6-Cyano-2-indolcarbonsäure-4-cyanoanilid (32a)	92
6-Amidino-2-indolcarbonsäure-4-amidinoanilid-dihydrochlorid (32b)	93

6-(2-ImidazolinyI)-2-indolcarbonsäure-4-(2-imidazolinyI) anilid-dihydrochlorid (32c)	94
5-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-4-cyanoanilid (33a) ..	94
5-Amidino-2-benzofurancarbonsäure-4-amidinoanilid- dihydrochlorid (33b)	95
5-(2-ImidazolinyI)-2-benzofurancarbonsäure-4- (2-imidazolinyI) anilid-dihydrochlorid (33c)	96
6-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-4-cyanoanilid (34a) ..	97
6-Amidino-2-benzofurancarbonsäure-4-amidinoanilid- dihydrochlorid (34b)	97
6-(2-ImidazolinyI)-2-benzofurancarbonsäure-4- (2-imidazolinyI) anilid-dihydrochlorid (34c)	98
2.8. Versuche zur Darstellung von 1,2-Bis (2-indolyI) ethylen	
Versuche zur Darstellung von 6-Cyano-2-chlor- methyIindol	99
Versuche zur Darstellung von 1,2-Bis (6-cyano-2-indolyI) ethylen	100
6-Cyano-2-indolaldazin (35a)	101
6-Amidino-2-indolaldazin-dihydrochlorid	101
2.9. Verzeichnis der zusätzlichen Elementaranalysen	102a
3. <u>Literaturverzeichnis</u>	103

ZUSAMMENFASSUNG

5-Brom- bzw. 6-Brom-2-formylindol wurden durch Wittig-Reaktion mit (5-Brom-2-benzofuranylmethyl) triphenylphosphoniumchlorid in trans-1-(5-Brom- bzw. 6-brom-2-indolyl)-2-(5-brom-2-benzofuranyl) ethylen und mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin in die Dicyanverbindung überführt.

Durch den Wunsch, die Nitrilgruppe vor der Wittig-Reaktion einzubauen, wurden 5-Cyano- bzw. 6-Cyano-2-formylindol dargestellt. Die Synthese von (5-Cyano-2-benzofuranylmethyl) triphenylphosphoniumchlorid und (5-Cyano-2-benzofuranylmethyl) diethylphosphonat gelang ebenfalls.

Die Darstellung von 4-Cyano-2-hydroxybenzaldehyd ermöglichte auf dem Wege über 6-Cyano-2-benzofurancarbonsäure $\longrightarrow$ 6-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-ethylester $\longrightarrow$ 6-Cyano-2-hydroxymethylbenzofuran die Synthese von 6-Cyano-2-formylbenzofuran sowie (6-Cyano-2-benzofuranylmethyl) triphenylphosphoniumchlorid und (6-Cyano-2-benzofuranylmethyl) diethylphosphonat.

Mit Hilfe der Wittig-Reaktion waren nun folgende Dinitrile zugänglich: cis/trans-1-(5- bzw. 6-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl) ethylen, cis/trans-1-(5- bzw. 6-Cyano-2-indolyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethylen, trans-1,2-Bis(5-cyano-2-benzofuranyl) ethylen, trans-1,2-Bis(6-cyano-2-benzofuranyl) ethylen sowie trans-1-(5-Cyano-2-benzofuranyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethylen.

Die vorgenannten cis/trans-Isomerengemische konnten nicht durch gängige Methoden in die reine trans-Form umgewandelt werden, so daß für dessen Synthesen die Horner-Variante der Wittig-Synthese herangezogen wurde, die ziemlich reine trans-Produkte lieferte.

Von allen trans-Ethylen-Verbindungen wurden die Diamidine sowie die Diimidazoliny-Verbindungen dargestellt.

Die durch Wittig-Synthese erhaltenen Dinitrile wurden an der zentralen Ethylen-Doppelbindung hydriert und in die entsprechenden Diamidine überführt.

Durch Umsetzung der Säurechloride von 5- bzw. 6-Cyano-2-benzofurancarbonsäure und 6-Cyano-2-indolcarbonsäure mit 4-Cyanoanilin erhielt man 5- bzw. 6-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-4-cyanoanilid und 6-Cyano-2-indolcarbonsäure-4-cyanoanilid, welche in die Diamidine und Diimidazoliny-Verbindungen umgewandelt wurden.

1. Theoretischer Teil

1.1. Ausgangspunkt und Zielsetzung für die Synthese von 1,2-Disubstituierten Ethylenverbindungen

1939 synthetisierten A.J. Ewins und J.N. Ashley¹⁾ bei der Firma MAY & BAKER Ltd., Dagenham, England, das stark trypanocide Stilbamidin^R, ein trans-4,4-Diamidinostilben. Die Darstellung dieser Verbindung basierte auf der Beobachtung, daß teilweiser oder voller Ersatz der aliphatischen Kette durch aromatische Ringssysteme in den von H. King, E.M. Lourie und W. Yorke synthetisierten trypanociden, bibasischen Alkanen²⁾ zu wirksameren Diamidinen führte.

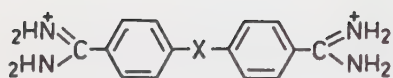
So wurden in der Folgezeit eine Vielzahl von aromatischen Diamidinen dargestellt, bei denen durch Variationen des aromatischen wie verbindenden aliphatischen Teils eine optimale Wirksamkeit erreicht werden sollte.

Die Verwendbarkeit von Stilbamidin^R gegen menschenpathogene Trypanosomen (*Trypanosoma gambiense* und *Trypanosoma rhodesiense*) wird durch die Photolabilität der Verbindung stark beeinträchtigt.

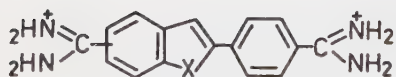
Eine Fixierung der Ethylen-Brücke in der günstigen trans-Lage wurde entsprechend einem Vorschlag von A.J. Henry⁴⁾ von O. Dann und Mitarbeitern⁵⁾ zuerst durch Ringschluß über eine Schwefelbrücke vollzogen (IV). Beim isosteren Ersatz von S durch O (V) und NH erhielt man mit 6-Amidino-2-(4-amidinophenyl)indol (VI) eine Verbindung, die neben einem ungewöhnlich optimalen Wirkungsschwerpunkt gegen die afrikanische Trypanosomiasis der Rinder (*Trypanosoma congolense*)⁶⁾ - ähnlich dem von H. Jensch⁷⁾ bei den Farbwerken HOECHST dargestellten Berenil^R - eine erhöhte fungistatische und bakteriostatische Wirksamkeit zeigte.

Die beobachteten Spezifitätsunterschiede im trypanociden Wirkungsspektrum beim isosteren Austausch der Ringheteroatome lassen sich

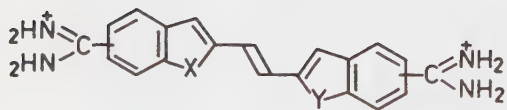
FORMELBILDER



	X	
I	HC=CH	1)
II	N=N-NH	7)
III	O-(CH ₂) ₅ -O	



	X	
IV	S	5)
V	O	6)
VI	NH	6)



	X	Y	
VII	O	O	8)
VIII	S	O	10)
IX	S	S	10)
X	NH	NH	
XI	NH	O	

sicherlich auf Nebervalenzbindungen zurückführen, wie dies beim Indol wohl ausgeprägt möglich ist. Eine Methylierung der aciden NH-Gruppe verminderte die Wirksamkeit gegen rinder-pathogenes *T. congolense* auffällig⁶⁾.

Im Zuge der Beurteilung des Einflusses einer Flächenvergrößerung der Verbindungen IV - VI wurde von G. Bergen⁸⁾ trans-1,2-Bis(5-amidino-2-benzofuranyl) ethylen synthetisiert, welches formal einem Stilbamidin gleicht, in dem beide Amidinobenzolflanken durch Amidino-benzofuranylreste ersetzt wurden.

Dabei stellte sich heraus, daß eine Flächenvergrößerung abträglich für die trypanocide Wirksamkeit ist, die allen Diamidinen eigene fungistatische und bakteriostatische Wirksamkeit aber positiv beeinflusst. So zeigte trans-1,2-Bis(5-amidino-2-benzofuranyl) ethylen eine gute Wirksamkeit gegen systemische Candidamykose der Maus.

Die von H. Fick¹⁰⁾ hergestellten Thionaphthen-Analogen VIII und IX zeigten keine verbesserte fungistatische Wirksamkeit.

Durch den halbseitigen Ersatz eines Benzofuranylrestes durch einen Indolring sollte nun geklärt werden, inwieweit dadurch einerseits die bei allen Diamidinen angestrebte Wirkung gegen *T. congolense* günstig beeinflusst wird und andererseits sich die fungistatische und bakteriostatische Wirksamkeit erhöht, nachdem ein Diamidin des 1,2-Bis(2-indolyl)ethylens (X) bisher nicht dargestellt werden konnte¹¹⁾.

Die weiterhin bei den Verbindungen IV-VI beobachtete Spezifität gegen menschen- oder rinderpathogene Trypanosomen durch die 5- oder 6-Stellung der Amidino-Gruppe am heterocyclischen Ringsystem, drängte die Synthese aller Molekülvariationen auf.

Über die Wirkungsweise der Diamidine existiert eine Vielzahl von Theorien und Einzelbeobachtungen, doch herrscht über den letztlich trypanociden Effekt immer noch Unklarheit¹²⁾.

Für Pentamidin^R (III) ist die Hemmung sowohl der DNA-Synthese als auch der Synthese von RNA, Phospholipiden und Proteinen

beschrieben ¹³⁾. Weiterhin wurde der Effekt trypanocider Diamidine auf eine Vielzahl von Enzymen und Enzymsystemen untersucht. In letzter Zeit wurden Diamidine als starke Inhibitoren spezieller, Lysin- und Arginin-spezifischer Serin-Proteinasen erkannt. Ausführlich untersucht wurde u.a. die Hemmwirkung auf Trypsin, Thrombin und Plasmin von J.D. Geratz und Mitarbeitern ¹⁴⁾. Dabei konnte J.D. Geratz bei seinen Untersuchungen über eine interessante Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit durch 1,2-Bis(5-amidino-2-benzofuranyl)ethan berichten ¹⁵⁾. Dies regte die Darstellung der 1-(2-Indolyl)-2-(2-benzofuranyl)ethan-Verbindungen an. Auf Grund der verschiedentlich diskutierten Korrelation der trypanociden Wirksamkeit der Diamidine mit der Proteinase-Hemmwirkung konnte ein günstiger Einfluß des Indol-Heterocyclus in diesem Zusammenhang erwartet werden.

In Anlehnung an die seit langem bekannte hervorragende Wirksamkeit von Terephthalsäureaniliden mit p-ständigen Amidinogruppen gegen verschiedene experimentelle Leukämien ¹⁶⁾ lag der Gedanke nahe, die recht einfach darstellbaren Anilide der Indol- bzw. Benzofurancarbonsäure auf eine eventuelle antileukämische Wirksamkeit zu untersuchen. Die weiterhin gemachte Erfahrung, daß Verbindungen mit ringgeschlossener Amidinstruktur, wie z.B. Imidazolinyl-Verbindungen ¹⁶⁾, ebenfalls eine gute Wirksamkeit gegen verschiedene Formen der Leukämie aufweisen, ergab die Grundlage für die Synthese der entsprechenden Imidazolinyl-Verbindungen der Anilide. Eine trypanocide Wirksamkeit konnte auf Grund der beim Thionaphthencarbonsäureanilid gemachten Erfahrung kaum erwartet werden ¹⁷⁾.

Bei der routinemäßig erfolgenden Prüfung von Substanzen auf antileukämische Wirksamkeit durch das National Cancer Institute (NCI), Bethesda, USA, erwies sich trans-1,2-Bis(5-amidino-2-benzofuranyl)ethylen beim primären Screening-Vorgang als bemerkenswert aktiv gegen die Mäuseleukämie L 1210 ¹⁸⁾. Dies ist umso er-

staunlicher, als bisher in der Amidino-Gruppe nicht substituierte Diamidine ähnlicher Verbindungen keine nennenswerte Wirksamkeit aufwiesen ¹⁹⁾.

Dieser überraschende Befund ergab für die dargestellten Amidin- und Imidazoliny-Verbindungen der 1-(2-Indolyl)-2-(2-benzofuranyl)ethyle-
ne einen interessanten Ausblick bei der jetzt laufenden Prüfung auf antileukämische Wirksamkeit beim NCI.

1.2. 2-Formylindole

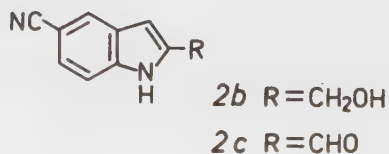
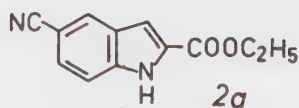
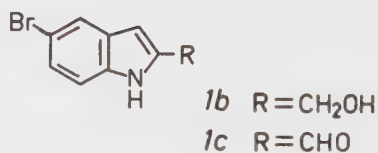
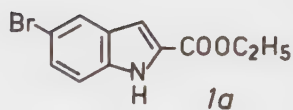
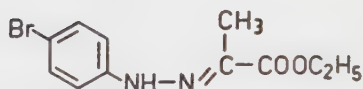
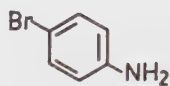
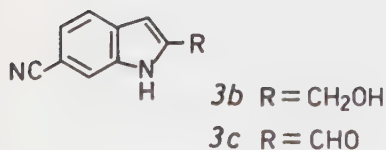
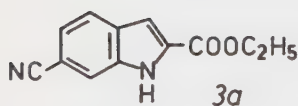
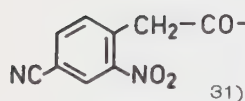
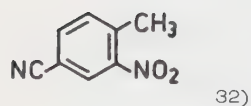
(Formelschema 1)

Die Darstellung des 5-Brom-2-indolcarbonsäure-ethylesters (1a) ²⁰⁾ erfolgte entsprechend einer Japp-Klingemann-Reaktion. Durch alkalische Kondensation des Diazoniumsalzes von p-Bromanilin mit 2-Methylacetessigsäure-ethylester erhielt man als Zwischenprodukt das recht stabile Hydrazon, welches durch Ringschluß in Polyphosphorsäure in den entsprechenden Ester 1a überführt wurde. Dabei ist beim Ringschluß eine genaue Temperaturkontrolle erforderlich, da sonst mehr oder weniger braun- bis schwarzgefärbte Produkte entstanden, die schwer zu reinigen waren.

Die nachfolgende Reduktion zum neuen 5-Brom-2-hydroxymethylindol (1b) mit Lithiumaluminiumhydrid in getrocknetem Ether verlief problemlos. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle am Ende der Reaktion ist aber unbedingt erforderlich, da die theoretisch berechnete Menge an Lithiumaluminiumhydrid in den seltensten Fällen ausreicht, ein größerer Überschuß aber wegen der Gefahr einer Bromabspaltung ²¹⁾ vermieden werden mußte.

Die Oxidation der Hydroxymethylgruppe zum Aldehyd 1c wurde mit Mangandioxid in trockenem Ether nach J. Attenburrow ²²⁾ durchgeführt. Schwierigkeiten traten dabei meistens bei der Abtrennung des Mangandioxids auf, das teilweise kolloidal gelöst beim Abnutschen das

FORMELSCHEMA 1



Filtrat braun färbten. Durch Schütteln der Suspension mit einer gesättigten Natriumchloridlösung vor der Filtration erhielt man einigermaßen gut filtrierbare Ansätze. Ein Zusatz von festem Natriumchlorid zu Beginn der Reaktion erwies sich ebenfalls als nützlich.

Für den späteren Syntheseweg erschien es nun vorteilhaft, das entsprechende 5-Cyano-2-formylindol (2c) darzustellen, da in ihm die halbseitige Vorstufe des später gewünschten Diamidins bereits vorgegeben ist. Des weiteren sollte dann in der letzten Stufe vor der Amidinbildung eine Wittig-Reaktion⁴⁹⁾ stehen, die normalerweise durch schwerlösliche, saubere Reaktionsprodukte gekennzeichnet ist.

5-Cyano-2-indolcarbonsäure-ethylester (2a) wurde von H.G. Lindwall²³⁾ in schlechten Ausbeuten analog der Reissert-Methode aus 3-Methyl-4-nitrobenzonitril erhalten. Hier bot sich der Versuch an, den schon synthetisierten 5-Brom-2-indolcarbonsäure-ethylester (1a) durch Nitrilaustausch in 2a überzuführen. Bei der im Versuchsteil beschriebenen Umsetzung mit Kupfer(I)-cyanid in N-Methylpyrrolidon erhielt man nach kurzer Reaktionszeit in für die Methode recht einheitlichen und guten Ausbeuten den gewünschten 5-Cyano-2-indolcarbonsäure-ethylester (2a).

Bei der anschließenden Reduktion zum 5-Cyano-2-hydroxymethylindol (2b) konnte die unterschiedliche Reaktivität der Nitril- und Estergruppe gegenüber den komplexen Hydriden ausgenutzt werden. Bei Raumtemperatur und nicht allzulanger Reaktionszeit ist selbst mit dem reaktiven Lithiumaluminiumhydrid eine partielle Reduktion des Esters möglich, wenngleich auch eine geringe Menge Aldehyd durch Angriff an der Nitrilgruppe entstand, die aber durch Behandlung mit einer 15proz. Natriumhydrogensulfidlösung entfernt werden konnte.

Infolge der extremen Säureempfindlichkeit des entstandenen 2-Hydroxymethylindols²⁴⁾ mußte bei der Hydrolyse und Zerstörung des Lithiumaluminiumhydridkomplexes auf die Verwendung der sonst üblichen verdünnten Schwefelsäure verzichtet werden und es konnte nur mit

Wasser hydrolysiert werden. Der Niederschlag, der aus anorganischen Salzen und dem Alkohol 2b bestand, wurde in Aceton suspendiert, welches das 5-Cyano-2-hydroxymethylindol aufnahm.

Versuche, den Ester 2a mit anderen, weniger reaktiven komplexen Hydriden zu reduzieren, scheiterten immer an der unvollständigen Umsetzung. So ergaben die Reduktionen mit Lithiumborhydrid²⁵⁾, Natriumborhydrid mit Lithiumbromid²⁶⁾ sowie Natriumborhydrid mit Calciumchlorid²⁷⁾ in trockenem Tetrahydrofuran oder abs. Ethanol selbst bei längerer Reaktionszeit und erhöhter Temperatur nur teilweise den Alkohol 2b.

Eine Erklärung für das Scheitern der Reduktion mit den vorgenannten Hydriden dürften wohl folgende zwei Punkte sein. Nach J. Kollonitsch und Mitarbeitern²⁷⁾ sind alkoholische Lösungen von Lithium- oder Calciumborhydrid nur unterhalb 0°C einigermaßen beständig und somit anwendbar. Eine Reduktion des Esters durch die milderen Hydride dürfte aber bei dieser Temperatur nicht erfolgen, da bei 0°C selbst mit Lithiumaluminiumhydrid kaum eine Reaktion an der Estergruppe stattfindet.

Die Verwendung von hydroxylfreien Lösungsmitteln, wie vor allem trockenem Tetrahydrofuran, erlaubte eine etwas höhere Reaktionstemperatur, doch waren die eingesetzten, anorganischen Salze darin nahezu unlöslich, so daß eine Bildung des Lithium- bzw. Calciumborhydrids unmöglich war.

Erst die Verwendung von Calciumjodid, welches in Tetrahydrofuran löslich ist, brachte den gewünschten Erfolg²⁸⁾. So konnte der Ester 2a mit Natriumborhydrid und Calciumjodid in trockenem Tetrahydrofuran in einer Ausbeute von ungefähr 80 % zum Alkohol 2b reduziert werden, wobei kein Angriff der Nitrilgruppe beobachtet wurde. Allerdings ist wegen der erwähnten Unbeständigkeit des Calciumborhydrids bei der notwendigen höheren Reaktionstemperatur eine nochmalige Zugabe von Reagenz nach einer gewissen Zeit erforderlich.

Die Oxidation zum 5-Cyano-2-formylindol (2c) wurde in Aceton in der

oben beschriebenen Art und Weise vollzogen. Eine zulange Reaktionszeit ist wegen der Gefahr einer Hydrolyse der Nitrilgruppe durch Braunstein zu vermeiden²⁹⁾. Unter Umständen kann dabei auch der Indolring oxidativ aufgespalten werden³⁰⁾.

Die Darstellung des 6-Cyano-2-indolcarbonsäure-ethylesters (3a) erfolgte nach der von W.O. K e r m a c k³¹⁾ beschriebenen Methode. Ausgehend von p-Tolunitril, welches bei genauester Einhaltung von Reaktionszeit und -temperatur selbst in molaren Ansätzen ohne bemerkenswerte Hydrolyse der Nitrilgruppe nitrirt werden konnte, erhielt man bei der alkalischen Kondensation von 4-Methyl-2-nitrobenzonitril³²⁾ mit Oxalsäure-diethylester 4-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäure-ethylester. Dieser wurde am besten noch feucht in 70 proz. Essigsäure mit Zinkstaub zum 6-Cyano-2-indolcarbonsäure-ethylester (3a) umgesetzt.

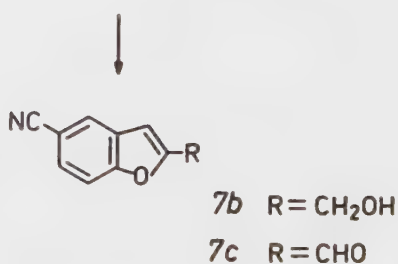
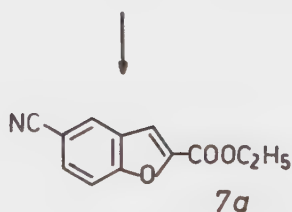
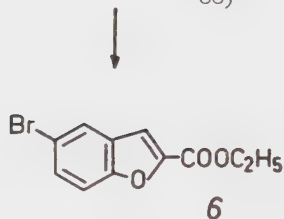
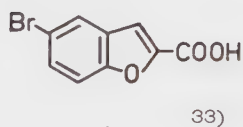
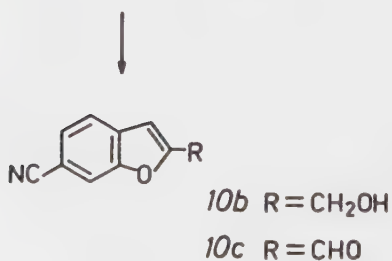
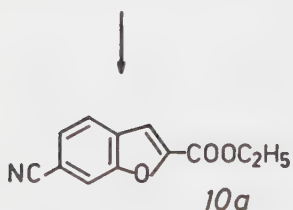
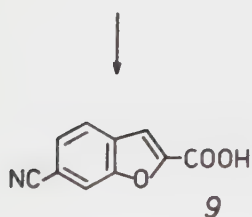
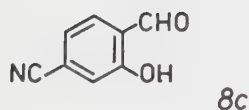
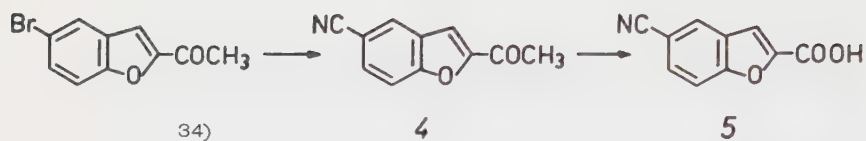
Der weitere Reaktionsweg zum 6-Cyano-2-formylindol (3c) erfolgte ähnlich den vorbeschriebenen Syntheseschritten durch Reduktion des Esters mit Calciumjodid/Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol 3b und nachfolgender Oxidation zum Aldehyd 3c.

1.3. 2-Formylbenzofurane

(Formelschemata 2 und 3)

Bei der Synthese des 5-Cyano-2-formylbenzofurans (7c) galt es abzuwägen, auf welcher Stufe die Nitrilgruppe eingebaut werden sollte. 5-Brom-2-hydroxybenzaldehyd⁷⁵⁾ war gegenüber 5-Cyano-2-hydroxybenzaldehyd so leicht zugänglich, daß dieser als Ausgangsprodukt dienen mußte. Der Nitrilaustausch auf der Stufe des 2-Hydroxybenzaldehyds gelang nicht. Es ließ sich dünnschichtchromatographisch eine Vielzahl von fluoreszierenden Flecken nachweisen, von denen die wenigsten noch ein Hydrazon bildeten. Unter anderem dürfte wohl in

FORMELSCHEMA 2



Gegenwart von Cyanid-Ionen und einer Base eine Art Benzoinkondensation eingetreten sein.

Die im folgenden Syntheseschritt dargestellte 5-Brom-2-benzofurancarbonsäure³³⁾ war für den erforderlichen Nitrilaustausch ebenfalls nicht geeignet, da bei einer Reaktionstemperatur von ungefähr 200°C teilweise Decarboxylierung eintrat. H. Fick¹⁰⁾ hatte die 5-Brom-2-benzofurancarbonsäure aus 5-Brom-2-acetylbenzofuran³⁴⁾ erhalten, mit welchem der Nitrilaustausch gelingen sollte. Bei der Umsetzung mit Kupfer(I)-cyanid in N-Methylpyrrolidon erhielt man in 66proz. Ausbeute 5-Cyano-2-acetylbenzofuran (4), welches durch nachfolgende Einhorn-Reaktion³⁵⁾ in 5-Cyano-2-benzofurancarbonsäure (5) überführt werden konnte.

Bei der anschließenden Reduktion zum Alkohol 7b mußte berücksichtigt werden, daß die Carboxyl-Gruppe gegenüber der Cyano-Gruppe keinen deutlichen Reaktivitätsunterschied bei der Reduktion mit komplexen Hydriden aufweist³⁶⁾. Die Überführung der Säure-Gruppe in ein leichter zu reduzierendes Derivat war erforderlich. Dabei bot sich vor allem das Säurechlorid an, welches mit Natriumborhydrid zum Alkohol reagieren sollte³⁷⁾. Leider erhielt man bei dieser Reduktion 5-Cyano-2-hydroxymethylbenzofuran (7b) nur in mäßigen Ausbeuten.

So wurde für die Reduktion wiederum die Estergruppe herangezogen, wobei sich aber ein anderer Darstellungsweg für den 5-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-ethylester (7a) anbot. Die Veresterung von 5-Brom-2-benzofurancarbonsäure mit abs. Ethanol unter Zusatz von konz. Schwefelsäure ergab 5-Brom-2-benzofurancarbonsäure-ethylester (6)³³⁾ und damit die Möglichkeit, die Nitrilgruppe auf dieser Stufe einzuführen. Mit Kupfer(I)-cyanid und N-Methylpyrrolidon erhielt man in 63proz. Ausbeute 5-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-ethylester, welcher mit Calciumjodid/Natriumborhydrid in Tetrahydrofuran oder mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether zu 5-Cyano-2-hydroxymethylbenzofuran (7b) umgesetzt werden konnte. Nach Oxidation mit Mangan-

dioxid in Aceton wurde 5-Cyano-2-formylbenzofuran (7c) erhalten.

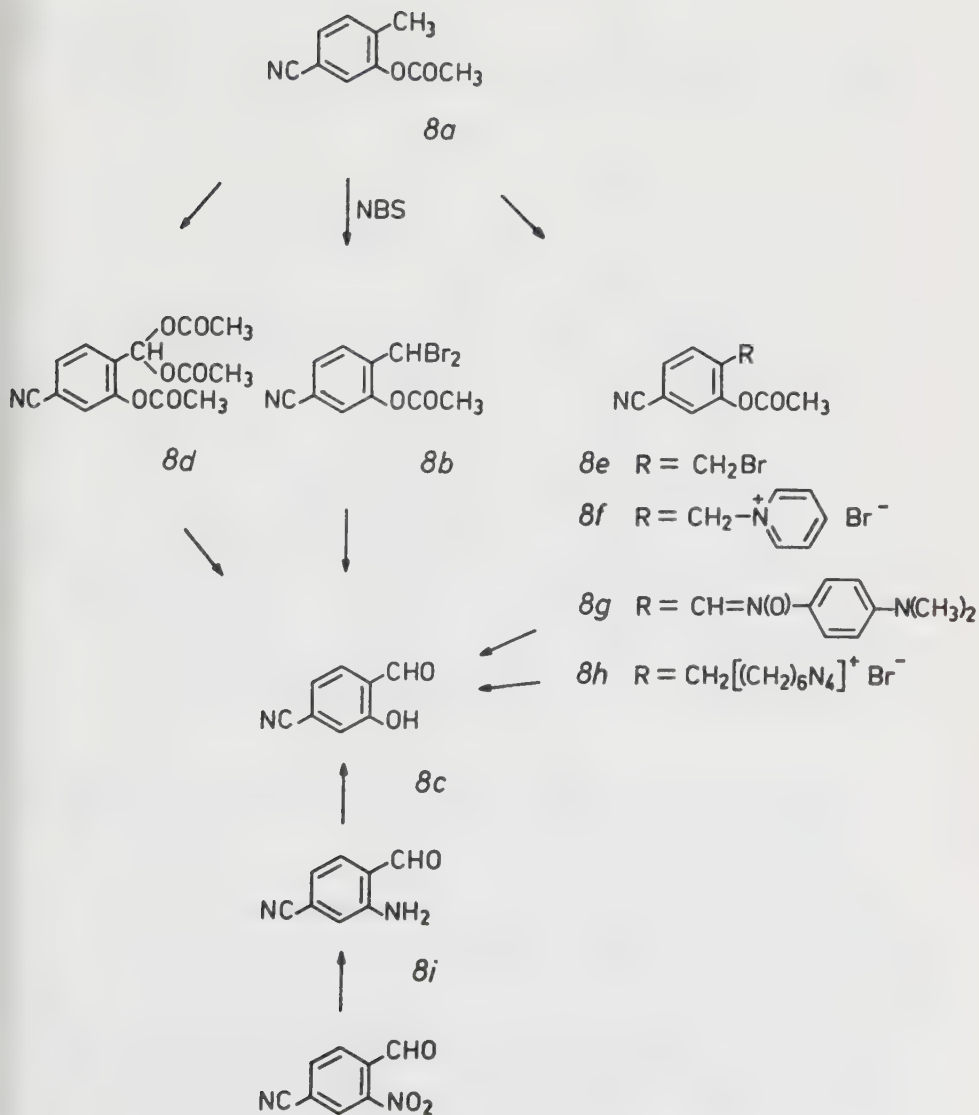
Als schwieriger erwies sich die Darstellung von 6-Cyano-2-formylbenzofuran (10c). 4-Brom-2-hydroxybenzaldehyd, als mögliches Ausgangsprodukt, konnte über 4 Stufen in aufwendigen Syntheseschritten mit mäßigen Ausbeuten und dazu nicht isomerenfrei ausgehend von Nitrobenzol dargestellt werden³⁸⁾. Hier sollte also schon auf der Stufe des 2-Hydroxybenzaldehyds versucht werden, die Cyano-Gruppe einzubauen.

Am einfachsten erschien zuerst, den von H.P. Wolff¹¹⁾ dargestellten 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd durch Reduktion der Nitrogruppe und anschließendem Verkochen des diazotierten Amins in das gewünschte Produkt 8c überzuführen. Die Darstellung gelang, doch zeigte sich der Weg für die Herstellung größerer Mengen als zu umständlich.

2-Hydroxy-4-methylbenzonitril war von W. Borsche³⁹⁾ aus p-Tolunitril durch Nitrierung, Reduktion der Nitrogruppe und Verkochen des Diazoniumsalzes dargestellt worden; ein Syntheseweg, der gute Ausbeuten ergab²⁸⁾.

Für die erforderliche Umwandlung der Methyl- in die Aldehyd-Gruppe bot sich eine Vielzahl von Möglichkeiten an, wobei sich aber bald herausstellte, daß die Anwendbarkeit vieler Verfahren versagte. Nach Schutz der freien phenolischen OH-Gruppe durch Acetylierung wurde entsprechend den Darstellungsmöglichkeiten von 2-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd aus 2-Acetoxy-4-nitrotoluol, die auf Grund der Ähnlichkeit der Substituenten in Betracht kamen, zuerst versucht, durch Dibromierung mit elementarem Brom in Tetrachlorkohlenstoff und anschließender alkalischer Hydrolyse⁴⁰⁾ zum 4-Cyano-2-hydroxybenzaldehyd (8c) zu kommen. Dies scheiterte aber an der Bromierung. Selbst die Einfachbromierung mit nachfolgender Sommelet⁴¹⁾- oder Kröhnke-Reaktion⁴²⁾ ergab nur Spuren des Aldehyds. Bei Verwendung von N-Bromsuccinimid (NBS) als Bromierungsreagenz zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Einfachbromierung, doch

FORMELSCHEMA 3



betrug die Ausbeuten des Aldehyds nach vorgenannten Umsetzungen max. 10-30 %.

Zufällig wurde dann bei der Einfachbromierung mit NBS bemerkt, daß schon nach Zugabe von Lauge zum bromierten Produkt eine geringe Menge Aldehyd vorhanden war, die nur aus dibromiertem Produkt entstanden sein konnte (es wurde immer ein geringer Überschuß an NBS verwendet). Durch Reaktion von 1 mol 3-Acetoxy-4-methylbenzonitril mit 2 mol NBS in Tetrachlorkohlenstoff⁴³⁾ konnte aus dem dibromierten Produkt 8b dann nach alkalischer Hydrolyse und Wasserdampfdestillation in über 60 proz. Ausbeute der bisher unbekannte 4-Cyano-2-hydroxybenzaldehyd (8c) erhalten werden.

Ein weiterer Versuch, 8c durch Chromsäureoxidation⁴⁴⁾ aus 8a darzustellen, ergab ebenfalls nur eine Ausbeute von 25 %, die auf der schlechten Isolierbarkeit des Diacetats beruhte.

Die Darstellung der 6-Cyano-2-benzofurancarbonsäure (9) wurde analog der Vorschrift von M. Descamp⁴⁵⁾ durchgeführt. Die Reduktion zu 6-Cyano-2-hydroxymethylbenzofuran (10b) konnte nach Veresterung der Säure mit Calciumjodid/Natriumborhydrid in Tetrahydrofuran oder Lithiumaluminiumhydrid in Ether erreicht werden.

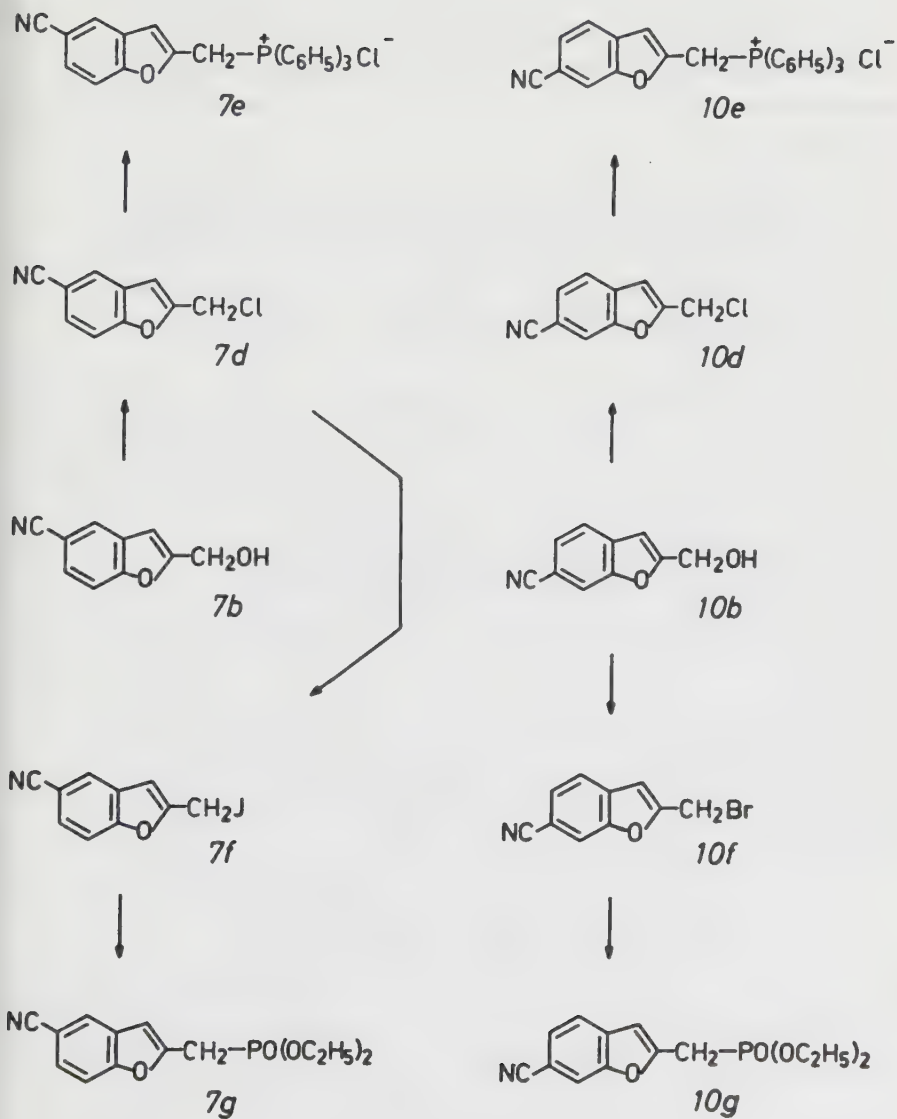
Die Oxidation zum 6-Cyano-2-formylbenzofuran (10c) erfolgte mit Mangandioxid in Aceton in der oben beschriebenen Art und Weise.

1.4. Phosphoniumsalze und Phosphonate des 2-Benzofurans

(Formelschema 4)

Die Überführung von 5- bzw. 6-Cyano-2-hydroxymethylbenzofuran in 5- bzw. 6-Cyano-2-chlormethylbenzofuran (7d und 10d) wurde in getrocknetem Ether mit Thionylchlorid unter Zusatz einer katalytischen Menge Pyridin vollzogen. Bei der Aufarbeitung mußte darauf geachtet werden, daß die Chlormethylgruppe sehr hydrolyseempfindlich war und die Etherphase auf keinen Fall mit alkalischer Lösung ge-

FORMELSCHEMA 4



waschen werden durfte, wie dies G. Bergen bei 5-Brom-2-chlormethylbenzofuran⁸⁾ beschrieben hatte.

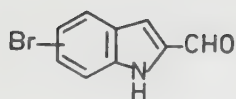
Die quartären Phosphoniumsalze 7e und 10e erhielt man durch Kochen des Alkylhalogenids mit der äquimolaren Menge Triphenylphosphin in Xylol als Lösungsmittel. Das ausgefallene gelbe, manchmal etwas schmierige Salz mußte unbedingt umgelöst werden. Die so erhaltenen Phosphoniumsalze waren recht stabil und konnten für einige Zeit aufbewahrt werden.

Die Darstellung der (5- bzw. 6-Cyano-2-benzofuranylmethyl) diethylphosphonate (7g und 10g) erfolgte nach der Michaelis-Arbusovschen Reaktion⁴⁶⁾, bei welcher ein Alkylhalogenid mit Triethylphosphit bei höherer Temperatur in einen Alkan-phosphonsäure-diethylester umgewandelt wird.

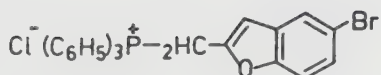
Die Reaktion von 5-Cyano-2-chlormethylbenzofuran mit Triethylphosphit in Xylol brachte keinen Erfolg, da, wie in vielen Fällen beschrieben, die Reaktivität des Chlors für die Umwandlung nicht ausreicht^{46,47)}. Nach Überführung der Chlormethylgruppe durch Finkelstein-Reaktion⁴⁸⁾ in die reaktive Jodmethylgruppe gelang die Darstellung von 7g. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde ein Öl erhalten, welches sofort ohne Reinigung weiterverarbeitet wurde (siehe folgenden Abschnitt).

Bei der Darstellung von (6-Cyano-2-benzofuranylmethyl) diethylphosphonat (10g) überführte man 6-Cyano-2-hydroxymethylbenzofuran mit Phosphortribromid in Methylenchlorid in 6-Cyano-2-brommethylbenzofuran (10f) und konnte dann durch Erhitzen mit Triethylphosphit in Xylol ebenfalls das entsprechende Phosphonat 10g erhalten.

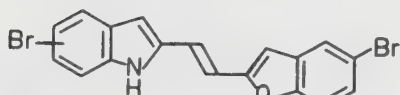
FORMELSCHEMA 5



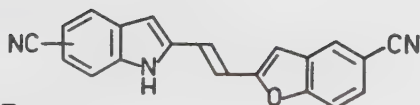
1c : 5-Br
10) : 6-Br



8)



11 : 5-Br
12 : 6-Br



14a : 5-CN
15a : 6-CN

1.5. 1-(2-Indolyl)-2-(2-benzofuranyl) ethylene und -ethane

(Formelschemata 5, 6 und 7)

6-Brom-2-formylindol ¹⁰⁾ und (5-Brom-2-benzofuranylmethyl) triphenylphosphoniumchlorid ⁸⁾ wurden durch Wittig-Reaktion ⁴⁹⁾ in methanolischer Lösung nach Zugabe einer äquimolaren Menge Natrium-methylat zur Reaktion gebracht. Dabei fiel sehr bald gelbes 1-(6-Brom-2-indolyl)-2-(5-brom-2-benzofuranyl) ethylen (12) aus. Der nachfolgende Nitrilaustausch mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin ⁵⁰⁾ zu 15a ergab neben dem Dinitril oft mehr oder weniger Mononitril. Letzteres konnte durch eine längere Reaktionszeit beseitigt werden; dabei entstanden aber auf Grund der hohen Reaktionstemperatur oft andere, schwer abtrennbare Nebenprodukte.

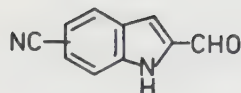
Die gleichen Probleme traten bei der Synthese von 2-(5-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (14a) auf. Dies veranlaßte mich, die Wittig-Reaktion ans Ende des Syntheseweges zu legen, da dadurch reinere Dinitrile erhalten werden sollten.

Durch Kombination von 5-Cyano-2-formylindol (2c) und 6-Cyano-2-formylindol (3c) mit (5- bzw. 6-Cyano-2-benzofuranylmethyl) triphenylphosphoniumchlorid (7e und 10e) konnte 1-(5- bzw. 6-Cyano-2-indolyl)-2-(5- bzw. 6-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (16-19) hergestellt werden. Das in guten Ausbeuten (80-90 %) isolierte Reaktionsprodukt erwies sich als Isomerengemisch von cis/trans-Produkt. Im DC zeigten sich zwei blau fluoreszierende Flecken, von denen der obere cis-Fleck eine etwas geringere Intensität aufwies.

Nach Bestrahlen einer ungefähr 10^{-3} molaren Lösung der Substanz in Aceton im UV-Licht bei 360 nm konnte eine Umwandlung der cis- in die trans-Form erzielt werden - im DC war nur noch der untere trans-Fleck sichtbar. Bei der Isomerisierung eines größeren Ansatzes kam es aber zur Bildung einer Reihe von Nebenprodukten.

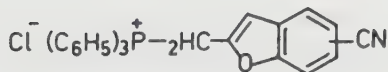
Erstaunlicherweise mißlang die thermische Isomerisierung ⁵²⁾ ebenso

FORMELSCHEMA 6



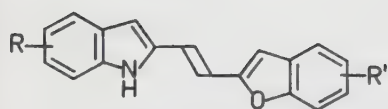
2c: 5-CN

3c: 6-CN

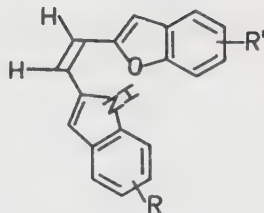


7e: 5-CN

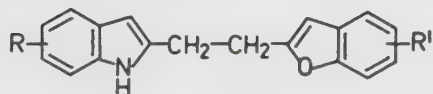
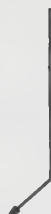
10e: 6-CN



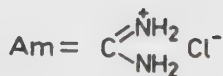
+



	RanC-5	RanC-6	R'anC-5	R'anC-6
16	CN		CN	
17	CN			CN
18		CN	CN	
19		CN		CN



	RanC-5	RanC-6	R'anC-5	R'anC-6
20a	CN		CN	
b	Am		Am	
21a	CN			CN
b	Am			Am
22a		CN	CN	
b		Am	Am	
23a		CN		CN
b		Am		Am



wie die Umwandlung durch Kochen mit einem Jod-Kristall⁵³⁾ in verschiedenen Lösungsmitteln.

Die Erklärung für das extreme Auftreten und die Stabilität des cis-Produktes sah ich in der möglichen Ausbildung einer starken Wasserstoffbrückenbindung - ähnlich wie es beim trans-Indigo beobachtet wird - zwischen dem Wasserstoff des Indolstickstoffs und dem Sauerstoff des Benzofurans⁵⁴⁾, was auch beim Betrachten im Dreiding-Modell ersichtlich ist.

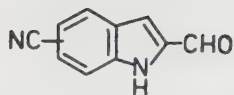
Der Beweis eines Isomerengemisches wurde auch durch die Synthese der 1-(5- bzw. 6-Cyano-2-indolyl)-2-(5- bzw. 6-cyano-2-benzofuranyl)ethan-Verbindungen (20a-23a) bekräftigt, da nach der Hydrierung mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ -Katalysator⁵⁵⁾ in Dimethylformamid unter Normaldruck nur ein Reaktionsprodukt erhalten wurde.

Das Ende der Hydrierung wurde am besten durch dünnschichtchromatographische Überprüfung ermittelt. Dabei mußte darauf geachtet werden, daß Dimethylformamid die Fluoreszenz letzter Spuren an Ausgangsprodukt derart verstärkt, daß die Beendigung der Reaktion durch einfaches Betrachten der Lösung im UV-Licht nicht erkannt wurde. Eine kurze Reaktionszeit war aber unbedingt erforderlich, da durch hydrierende Spaltung des Furan-Ringes beträchtliche Ausbeuteverluste entstehen konnten⁸⁾.

Die Darstellung der Diamidine erfolgte nach A. P i n n e r⁵⁶⁾ durch Einleiten von getrocknetem HCl-Gas in die Suspension des Dinitrils in frisch destilliertem Nitrobenzol oder trockenem Chloroform unter Zusatz von abs. Ethanol. Der Ansatz wurde in einem verschlossenen Gefäß solange geschüttelt, bis im IR-Spektrum keine Nitrilbande mehr zu erkennen war.

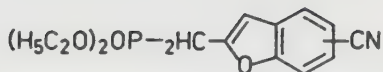
Bei Ansätzen in Nitrobenzol erwies sich der Zusatz von getrocknetem Ether vor dem Abnutschen des Diiminoether-dihydrochlorids als nützlich, da somit die notwendige, vollständige Entfernung des Nitrobenzols leichter gelang. Das Diamidin erhielt man durch Schütteln in Lösung oder Suspension in mit Ammoniak gesättigtem abs. Ethanol. Durch

FORMELSCHEMA 7



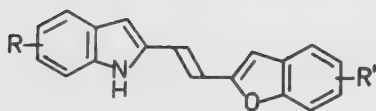
2c: 5-CN

3c: 6-CN

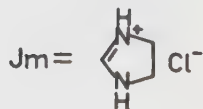
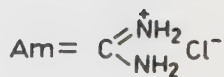


7g: 5-CN

10g: 6-CN



	Ran C-5	Ran C-6	R'an C-5	R'an C-6
14 a	CN		CN	
b	Am		Am	
c	Jm		Jm	
15 a		CN		CN
b		Am		Am
c		Jm		Jm
24 a	CN			CN
b	Am			Am
c	Jm			Jm
25 a		CN		CN
b		Am		Am
c		Jm		Jm



Behandeln mit 2n Salzsäure wurde die Diamidin-Base quantitativ in das Dihydrochlorid überführt. Beim Abnutschen wurde am besten zuerst die Salzsäure gut abgesaugt und danach mit viel Aceton und Ether nachgewaschen. Man erhielt so ein ziemlich trockenes, feines Pulver.

Eine Ausnahme zeigte hierbei 1-(5-Amidino-2-indolyl)-2-(6-amidino-2-benzofuranyl)ethan, das auf Zusatz von wenig Aceton schmierige Produkte lieferte. Hier empfahl es sich, das feuchte Dihydrochlorid in wenig Wasser/Aceton 1+1 zu lösen und durch Zugabe von viel Aceton das Salz wieder auszufällen.

Die Synthese der trans-Produkte wurde nach der Horner-Variante⁵⁷⁾ der Wittig-Reaktion versucht, die in den meisten Fällen nur trans-Produkte liefert⁵⁸⁾. Nach Reaktion von 5- bzw. 6-Cyano-2-formylindol (2c und 3c) mit (5- bzw. 6-Cyano-2-benzofuranylmethyl)diethylphosphonat (7g und 10g) in Methanol unter Stickstoff erhielt man allerdings nur in mittelmäßigen Ausbeuten (ungefähr 60 %) die gewünschten trans-Ethylene.

Außer der Synthese der entsprechenden Diamidine 14b, 15b, 24b und 25b in der vorbesprochenen Art und Weise wurden auch die Diimidazoliny-Verbindungen 14c, 15c, 24c und 25c dargestellt.

Entsprechend einem Patent der Fa. Dr. A. WANDER⁵⁹⁾ leitete man in die Lösung des Dinitrils in Dimethylformamid und Piperidin Schwefelwasserstoffgas ein und erhielt die Thioamide, welche in 70proz. Ethylendiaminlösung bei 110°C in die Diimidazoliny-Verbindungen überführt wurden. Nach Behandlung mit 2n Salzsäure erhielt man die Dihydrochloride, die wie bei den Diamidin-dihydrochloriden beschrieben aufgearbeitet wurden.

1.6. 1,2-Bis(2-benzofuranyl)ethylene und -ethane

(Formelschema 8)

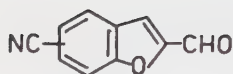
Aus 5-Cyano-2-formylbenzofuran (7c) und 6-Cyano-2-formylbenzofuran (10c) wurden durch Wittig-Reaktion mit (5- bzw. 6-Cyano-2-benzofuranylmethyl)triphenylphosphoniumchlorid (7e und 10e) in Methanol trans-1,2-Bis(5- bzw. 6-cyano-2-benzofuranyl)ethylen (26 und 28a) sowie trans-1-(5-Cyano-2-benzofuranyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl)ethylen (27a) erhalten. Im Gegensatz zu dem im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Isomerengemisch wurde in guten Ausbeuten (80-90 %) fast nur trans-Produkt erhalten. Die Ausbildung von stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen war hier nicht gegeben.

Die Darstellung der Diamidine 27b und 28b und Diimidazoliny-Verbindungen 27c und 28c erfolgte entsprechend dem im vorherigen Abschnitt besprochenen Arbeitsgang.

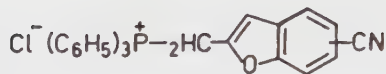
Durch die Schwerlöslichkeit der Dinitrile 27a und 28a der Bis-benzofuran-Verbindungen im Gegensatz zu den gemischten Indol-Benzofuran-Verbindungen mußte bei der Thioamid-Darstellung das Einleiten des Schwefelwasserstoffgases bei ungefähr 60°C erfolgen, da bei dieser Temperatur die notwendige Lösung des Dinitrils in Dimethylformamid erreicht werden konnte. Beim Erhitzen des Thioamids in 70 proz. Ethylendiaminlösung erhielt man auch nach Zugabe von weiterem Ethylendiamin keine klare Lösung, da die schwerlösliche Diimidazoliny-Verbindung sofort nach ihrer Bildung ausfiel. Dies hatte aber keinen Einfluß auf den Fortgang der Reaktion.

Die schlechte Löslichkeit der Dinitrile 27a und 28a erwies sich auch bei der Darstellung der Ethan-Verbindung 29a und 30a als problematisch. Bei Raumtemperatur konnten 2 g Dinitril nicht in 250 ml Dimethylformamid gelöst werden. Allerdings zeigte sich, daß schon bei einer geringen Erwärmung auf 40-50°C eine klare Lösung entstand. So wurde die Hydrierung mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ -Katalysator unter

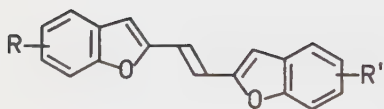
FORMELSCHEMA 8



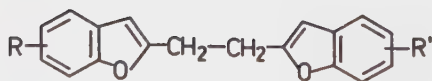
7c: 5-CN
10c: 6-CN



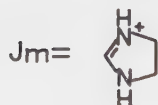
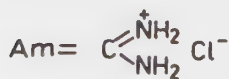
7e: 5-CN
10e: 6-CN



	RanC-5	RanC-6	R'anC-5	R'anC-6
26	CN		CN	
27 a	CN			CN
b	Am			Am
c	Jm			Jm
28 a		CN		CN
b		Am		Am
c		Jm		Jm



	RanC-5	RanC-6	R'anC-6
29 a	CN		CN
b	Am		Am
30 a		CN	CN
b		Am	Am



Normaldruck mit der anfangs noch warmen Lösung begonnen. Die leichter lösliche Ethan-Verbindung blieb dann in Lösung.

Im Hinblick auf eine kurze Reaktionszeit sollte ein während der Hydrierung auftretender Niederschlag unbedingt durch leichtes Erwärmen wieder gelöst werden. Beim Arbeiten in Suspension bedurfte es einer zu langen Reaktionszeit, die auf Grund der erwähnten hydrierenden Spaltung des Furan-Ringes zu vermeiden war.

Die Weiterverarbeitung zu den Diamidinen 29b und 30b erfolgte in der vorgenannten Art und Weise.

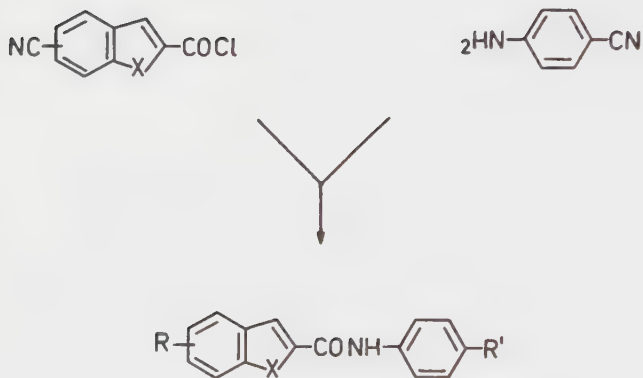
1.7. Anilide der 2-Indol- und 2-Benzofurancarbonsäure

(Formelschema 9)

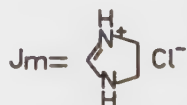
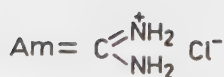
W.O. K e r m a c k ³¹⁾ hat 6-Cyano-2-indolcarbonsäurechlorid aus der Carbonsäure in Acetylchlorid mit Phosphorpentachlorid erhalten. Nach Umsetzung mit 4-Cyanoanilin in Benzol erhielt man 6-Cyano-2-indolcarbonsäure-4-cyanoanilid (32a), welches zum Diamidin 32b und der Diimidazoliny-Verbindung 32c weiterverarbeitet wurde.

Durch Umsetzung von 5- bzw. 6-Cyano-2-benzofurancarbonsäure mit Thionylchlorid erhielt man die entsprechenden Säurechloride, die sofort in Benzol mit 4-Cyanoanilin umgesetzt wurden ⁶⁰⁾. 5-Cyano- bzw. 6-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-4-cyanoanilid (33a und 34a) wurden in der früher beschriebenen Art und Weise in die Diamidine 33b und 34b und Diimidazoliny-Verbindungen 33c und 34c überführt.

FORMELSCHEMA 9



	X	RanC-5	RanC-6	R'
32 a	NH		CN	CN
b	NH		Am	Am
c	NH		Jm	Jm
33 a	O	CN		CN
b	O	Am		Am
c	O	Jm		Jm
34 a	O		CN	CN
b	O		Am	Am
c	O		Jm	Jm



1.8. Versuche zur Darstellung von 1,2-Bis (2-indolyl)ethylen

Eine Darstellung von trans-1,2-Bis(6-cyano-2-indolyl) ethylen sollte in analoger Weise wie die vorangegangenen Ethylen-Verbindungen durch Wittig-Reaktion zu erreichen sein.

Versuche, das zur Bildung des Phosphoniumsalzes benötigte 6-Cyano-2-chlormethylindol herzustellen, mißlangen, was bereits H. F i c k¹⁰⁾ und G. B e c k e r⁶¹⁾ bei ähnlichen Versuchen beschrieben hatten.

Die eingangs erwähnte große Säureempfindlichkeit der 2-Hydroxymethylindole²⁴⁾ erlaubte es nicht, durch Veresterung mit Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid in verschiedenen Lösungsmitteln das Halogenderivat zu erhalten. Es entstanden auch in meinen Versuchen immer sofort nach Zugabe des Reagenzes tiefrot gefärbte Produkte, die von dimerisierten und trimerisierten Indolderivaten⁶²⁾ über die reaktive 3-Stellung herrühren dürften.

Selbst die Umsetzung des Alkohols 3b mit Triphenylphosphin in Tetrachlorkohlenstoff nach J.G. C a l z a d a und J. H o o z⁶³⁾, die normalerweise unter neutralen Bedingungen Chlormethylderivate liefert, ergab nach einiger Zeit ein rotgefärbtes, schmieriges Produkt. Eine Alkylierung in 3-Stellung konnte sicherlich nicht ausgeschlossen werden.

In der Literatur ist eine Vielzahl von Verfahren aufgeführt, bei denen durch reduktive Dimerisierung von Aldehyden die Bildung einer Ethylen-Brücke erreicht wurde.

J.E. M u r r a y und M.P. F l e m i n g⁶⁴⁾ erhalten bei der Umsetzung eines Aldehyds mit Lithiumaluminiumhydrid/Titan(III)-chlorid in trockenem Tetrahydrofuran die entsprechende Ethylen-Verbindung. Der analoge Syntheseschritt mit 6-Cyano-2-formylindol ergab ein schmieriges, dunkles Produkt, welches im DC eine Vielzahl von grün, blau und rot fluoreszierenden Flecken aufwies und die Isolierung des eventuell vorhandenen Endproduktes unmöglich machte. Ein Versuch

mit 6-Brom-2-formylindol, wobei die Gefahr einer Nitril-Reduktion durch das Reagenz ausgeschlossen werden sollte, führte zu dem gleichen Ergebnis.

V. M a r k ⁶⁵⁾ beschreibt die Verdoppelung von Aldehyden in Gegenwart von Tris(dimethylamino)phosphin, wobei primär die Epoxide entstehen, die mit Natriumjodid und Zinkstaub in Eisessig in die Ethylen-Verbindungen umgewandelt werden können. Beim 4-Cyano-benzaldehyd konnte dies nachvollzogen werden, nicht aber beim 6-Cyano-2-formylindol.

H. Z i m m e r und J.P. B e r z ⁶⁶⁾ berichten über die Synthese von Desoxybenzoinen, die aus dem Carbanion des α -Aminoalkylphosphonsäureesters und eines Aldehyds nach der Hydrolyse des entstandenen Enamins gebildet werden. Die Darstellung von α -(p-Methoxyphenylamino)-(6-cyano-2-indolyl)methylphosphonsäure-diphenylester gelang, doch konnte die Überführung in das notwendige Carbanion trotz Variation der Base nicht erreicht werden.

Eine Erklärung für das Scheitern der Versuche, durch Dimerisierung von 6-Cyano-2-formylindol die entsprechende Ethylen-Verbindung zu erhalten, dürfte die durch den Pyrrolring verminderte Reaktivität des Carbonyl-Kohlenstoffs ⁶⁷⁾ sein.

Ähnliche Befunde ergeben sich ja auch bei der Benzoinkondensation; aromatische Aldehyde mit desaktivierenden Substituenten am Ring reagieren hier ebenfalls nicht zum entsprechenden Benzoin ⁶⁸⁾.

In Anlehnung an die Darstellung von 2-Indolcarbonsäure-ethylester nach W.E. N o l a n d und F.J. B a u d e ⁶⁹⁾ wurde versucht, 1 mol Fumarsäure-diethylester und 2 mol 4-Methyl-3-nitrobenzonitril in Gegenwart einer Base zu kondensieren und das erhaltene Diketon durch reduktiven Ringschluß in 1,2-Bis(6-cyano-2-indolyl)ethylen überzuführen. Die stark exotherme Kondensation ergab keinen kontrollierbaren Syntheseschritt, so daß bei dem anschließenden Ringschluß mit Zink-Staub in Eisessig ein sehr uneinheitliches Reaktionsprodukt er-

halten wurde. Im DC konnte in der Vielzahl von fluoreszierenden Flecken die gewünschte Endverbindung nicht identifiziert werden.

Durch thermische Spaltung von Azinen⁷⁰⁾ wird in der Literatur die Bildung von Ethylen-Verbindungen beschrieben. Beim Versuch, das recht einfach aus 6-Cyano-2-formylindol und Hydrazin darstellbare 6-Cyano-2-indolaldazin (35a), durch Erhitzen über den Zersetzungspunkt in das Ethylen-Produkt zu überführen, konnte 1,2-Bis(6-cyano-2-indolyl)ethylen dünnenschichtchromatographisch nicht nachgewiesen werden.

Die Darstellung des 6-Amidino-2-indolaldazin (35b) sollte ein erstes Abschätzen der Wirksamkeit von zwei über eine Brücke verbundenen Indolen ergeben. H.-P. Wolff¹¹⁾ war wohl inzwischen die Synthese von trans-1,2-Bis(6-cyano-2-indolyl)ethylen über mehrere Stufen durch Anwendung des Cadogan-Ringschlusses gelungen, doch versagte bis jetzt die Darstellung des Diamidins durch die extreme Schwerlöslichkeit des Dinitrils.

2. Experimenteller Teil

2.1. Allgemeine Angaben

Die Schmelzpunkte wurden in einem Kupferblock nach Linström bestimmt und sind nicht korrigiert.

Unter Vakuum (i.Vak.) ist das mit der Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen.

Unter Ethanol ist 96proz. Ethanol, vergällt mit 1 % Petrolether zu verstehen. Abs. Ethanol hatte einen Restwassergehalt von max. 0,03 %.

Unter Ligroin versteht man das bei 90-100°C siedende Gemisch flüssiger Paraffin-Kohlenwasserstoffe. Als Chloroform wurde Chloroform DAB 7 verwendet, welches mit 1 % Ethanol stabilisiert war.

Trockenes Chloroform erhielt man durch 7 tägliches Aufbewahren über wasserfreiem Calciumchlorid. Trockener Ether wurde durch 7 tägliches Aufbewahren von über wasserfreiem Calciumchlorid vorgetrocknetem Ether über Natrium erhalten. Trockenes Tetrahydrofuran wurde durch zweimal je 3 tägliches Aufbewahren von Tetrahydrofuran über Kaliumhydroxid und danach durch Aufbewahren über Natrium dargestellt.

Als Aktivkohle diente Carbo medicinalis DAB 7 (MERCK AG). Als Mangandioxid wurde Mangan(IV)-oxid, gefällt aktiv, zur Synthese (MERCK AG) verwendet. Als Celite benutzte man Celite 503 der JOHNS-MANVILLE Intern. Corp., New York.

Als Hartfilter wurden Filter "Düren Nr. 637" MACHEREY, NAGEL & CO. verwendet.

Für Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden Glasplatten mit Kieselgel G nach Stahl (MERCK AG) beschichtet. Die entwickelten Chromatogramme wurden im UV-Licht eines Fluotest-Gerätes "Original Hanau" bei 254 nm oder 360 nm betrachtet.

Analysenproben wurden 24 h über Phosphorpentoxid i.Vak. bei 100°C getrocknet.

Bei der potentiometrischen Chloridbestimmung wurde das entsprechen-

de Salz in 40-50 ml Wasser gelöst und mit 2n Salpetersäure angesäuert. Als Bezugs elektrode diente eine gesättigte Kalomelelektrode und als Meßelektrode ein blankes Silberblech. Die Titrationen wurden mit dem Titrigraph der Firma RADIOMETER, Kopenhagen, durchgeführt. Es wurde unter mechanischem Rühren mit 0,1 N Silbernitratlösung titriert.

Die Elementaranalysen wurden bei A. Bernhardt, Elbach, oder bei Dr. F. und E. Pascher, Bonn, durchgeführt.

Die Molmassenbestimmungen wurden mit einem Dampfdruck-Osmometer der Firma KNAUER, Berlin, durchgeführt, wofür ich mich bei Frl. Dr. G. Volz und Frl. Marsing bedanken möchte.

Die IR-Spektren haben Frl. Dr. G. Volz und Frl. Marsing in KBr-Preßlingen mit einem PERKIN-ELMER-Infracord-Spektralphotometer, Modell 137, aufgenommen, wofür ich mich ebenfalls bedanke.

Der verwendete getrocknete Chlorwasserstoff wurde zur Trocknung durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure geleitet. Ammoniakgas wurde zur Trocknung durch zwei mit Kaliumhydroxid-Plätzchen gefüllte Säulen mit einem Durchmesser von 2,5 cm geleitet. Mit Ammoniakgas gesättigtes abs. Ethanol wurde durch anfangs kräftiges und gegen Ende langsames, zweistündiges Einleiten von getrocknetem Ammoniakgas in abs. Ethanol bereitet.

Bei den unter Stickstoff durchgeführten Umsetzungen evakuierte man das Reaktionsgefäß über einen Dreiwegehahn, an dessen geschlossenem Schenkel ein mit Stickstoff gefüllter Ballon befestigt war. Durch Einlassen dieses Stickstoffs und durch zweimaliges Wiederholen des Vorgangs ist weitgehende Sauerstofffreiheit gewährleistet. Während der Reaktion diente der Gummiballon gleichzeitig zum Druckausgleich. Die Sprühreagenzien wurden wie folgt dargestellt ⁷¹⁾:

Natrium-Fluoresceinlsg.: 0,04 proz. Lösung von Natrium-Fluorescein in 50 proz. Methanol

4-Dimethylaminbenzaldehydlsg.: 1 g 4-Dimethylaminobenzaldehyd in 50 ml Salzsäure (1,19) und 50 ml Ethanol

2,4-Dinitrophenylhydrazinlsg.: 0,4 proz. Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2n Salzsäure

Die Semicarbazone wurden nach folgender Vorschrift dargestellt ⁷²⁾:

1. Man verreibt 1 g Semicarbazidhydrochlorid mit 1 g wasserfreiem Natriumacetat in einer Reibschale, überführt die Mischung in einen Kolben, kocht mit 10 ml abs. Ethanol und filtriert heiß.

2. Zum Filtrat gibt man die Lösung von 0,5 g Carbonylverbindung in 20-30 ml abs. Ethanol, erwärmt 30-60 min auf dem Wasserbad, versetzt mit soviel Wasser, daß gerade bleibende Trübung auftritt und läßt langsam abkühlen, wobei das Semicarbazon auskristallisiert.

Das verwendete N-Bromsuccinimid wurde frisch durch Bromierung von Succinimid in Wasser nach der Vorschrift von K. Ziegler ⁷³⁾ bereitet und auf Filtrierpapier im Dunkeln bei Raumtemperatur 12 h getrocknet. Nicht umgelöstes NBS sollte nicht länger als 3 Tage aufbewahrt werden. Beim Umkristallisieren aus Eisessig ist unbedingt darauf zu achten, daß beim Abkühlen keine zu großen Kristalle entstehen, da dadurch die Reaktivität des NBS erheblich abnimmt. Aus diesem Grunde besitzt auch frisch bereitetes, nicht umgelöstes NBS immer eine bessere Reaktivität.

2.2. 2-Formylindole

5-Brom-2-indolcarbonsäure-ethylester (1a)²⁰⁾

a) Darstellung des Hydrazons:

8,6 g (50 mmol) p-Bromanilin werden in 20 ml konz. Salzsäure und 30 ml Wasser suspendiert und im Eis-Kochsalzbad auf -5°C abgekühlt. Dazu läßt man die Lösung von 3,5 g (50 mmol) Natriumnitrit in 20 ml Wasser derart zutropfen, daß die Reaktionstemperatur von 5°C nicht überschritten wird. Nach beendeter Zugabe läßt man noch 10 min weiterrühren, fügt danach eine Spatelspitze Harnstoff hinzu und rührt nochmals 5 min.

Zwischenzeitlich bereitet man sich folgende Mischung: 8,3 g (50 mmol) 2-Methylacetessigsäure-ethylester werden mit 18 ml 50 proz. Kaliumhydroxidlösung versetzt und 50 ml Ethanol und 100 ml Eiswasser hinzugefügt. Die Lösung wird auf -10°C abgekühlt und dazu im Verlauf von 20 min die oben hergestellte Diazoniumsalzlösung eingetropft. Es entsteht ein roter Brei, der nach 5 min abgenutscht und aus sehr wenig Ethanol umgelöst wird. Man erhält 10 g (70,2 % d.Th.) dunkelrote Kristalle mit einem Schmp. von $148-150^{\circ}\text{C}$.



b) Ringschluß zu 5-Brom-2-indolcarbonsäure-ethylester:

In einem 500 ml Rundkolben werden unter Rühren 18 g Phosphorpentoxid und 7 ml 85 proz. Phosphorsäure gemischt, wobei sich die Mischung auf über 200°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf ca. $110-120^{\circ}\text{C}$ fügt man 10 g (37 mmol) Hydrazon hinzu; dabei steigt die Temperatur auf ungefähr 150°C . Nach 10 min verdünnt man mit 400 ml Wasser und nutscht das ausgefallene gelbe bis braune Produkt unter gutem Nachwaschen mit Wasser ab.

Nach dem Umlösen aus ca. 30 ml Ethanol erhält man gelbe Kristalle mit einem Schmp. von 163-164^oC.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung ein dunkler Fleck mit Rf ~ 0,75 .

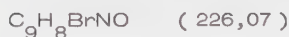


5-Brom-2-hydroxymethylindol (1b)

Zu einer Suspension von 1 g (24 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml getrocknetem Ether gibt man unter Rühren und Eisbadkühlung portionsweise 10 g (37 mmol) 5-Brom-2-indolcarbonsäure-ethyl-ester (1a) hinzu und läßt 1 h bei Raumtemperatur rühren. Die Beendigung der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch überprüft. Anschließend tropft man vorsichtig in die im Eisbad gekühlte Suspension 200 ml 2n Schwefelsäure. Die Etherphase wird abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherlösungen werden zweimal mit je 100 ml 2n Sodalösung und zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, der Ether über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. entfernt.

Der Rückstand wird aus ungefähr 50 ml Benzol unter Zusatz von wenig Aktivkohle umgelöst und ergibt 7,3 g (87,9 % d.Th.) weißes, schuppiges Pulver vom Schmp. 119,5-120,5^oC, welches sich nach längerem Stehen an der Luft rötlich färbt.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung ein violetter Fleck mit Rf ~ 0,2 .



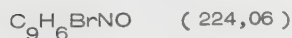
1,45 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse: 219,7

5-Brom-2-formylindol (1c)

5 g (22 mmol) 1 b werden in 250 ml Ether gelöst, mit 20 g Mangandioxid und 5 g Natriumchlorid versetzt und in einer 0,375 l Sektflasche 3 Tage liegend geschüttelt. Zu der entstandenen Suspension fügt man 50 ml gesättigte Natriumchloridlösung und läßt noch 2 h schütteln. Anschließend nutsch man über Celite vom Niederschlag ab, trennt im Scheidetrichter die organische Phase ab und destilliert nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat das Lösungsmittel i.Vak. ab. Der hellgelbe, um 218-220°C schmelzende Rückstand beträgt 3,6 g (73 % d.Th.) und ist für eine Weiterverarbeitung rein genug.

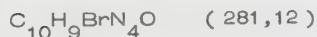
Eine aus wenig Benzol umgelöste Probe zeigt einen Schmp. von 222-224°C und bildet gelblich-weiße Kristalle.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit 2.4-Dinitrophenylhydrazinlösung ein kräftig gelber Fleck mit $R_f \sim 0,6$.



Das auf übliche Weise dargestellte und aus Ethanol umgelöste Semicarbazon schmilzt unter Zersetzung ab 216°C.

Analyse des Semicarbazons



1,29 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse: 274,5

5-Cyano-2-indolcarbonsäure-ethylester (2a)²³⁾

5 g (22 mmol) 1a und 5 g (56 mmol) Kupfer(I)-cyanid werden in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung in einen 200 ml Enghals-Erlenmeyer gegeben und 5 ml N-Methylpyrrolidon hinzugefügt. Der An-

satz wird unter Stickstoff 30 min im Luftbad auf 200–210°C erhitzt. Die erhaltene dunkelbraune Schmelze wird nach dem Erkalten mit 150 ml Chlorbenzol versetzt und eine halbe Stunde bei 40–50°C gerührt. Nach dem Absitzen des Niederschlages dekantiert man vorsichtig das gelb gefärbte Chlorbenzol durch einen Filter in einen Scheidetrichter. Der Rückstand im Erlenmeyerkolben wird noch zweimal in der gleichen Weise mit je 150 ml Chlorbenzol behandelt. Die vereinigten Chlorbenzolphasen werden dreimal mit je 150 ml 2n Salzsäure ausgeschüttelt.

Nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird i.Vak. das Chlorbenzol abgezogen, wobei ein braun-gelber Rückstand verbleibt. Beim Kristallisieren aus ungefähr 60 ml Benzol erhält man 2,8 g ($\hat{=}$ 59,1 % d.Th.) schwach beigefarbene Kristalle vom Schmp. 190–191°C (Schmp._{Lit.}: 175–179°C).

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung ein dunkler Fleck mit $R_f \sim 0,4$, der sich beim Besprühen und Erwärmen mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung weinrot färbt.



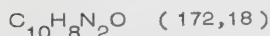
2,57 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse: 217,8

5-Cyano-2-hydroxymethylindol (2b)

a) Mit Lithiumaluminiumhydrid:

10 g (46 mmol) 2a werden in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und 50 ml trockener Ether hinzugefügt. Anschließend kühlt man im Eisbad ab, gibt unter Rühren portionsweise 1 g (24 mmol) Lithiumaluminiumhydrid hinzu und läßt 1 h bei Raumtemperatur reagieren, wobei der Ansatz sich rötlich verfärbt. Das Ende der Reaktion überprüft

man dünnschichtchromatographisch. Zu der im Eisbad abgekühlten Suspension läßt man vorsichtig 200 ml Wasser zutropfen und destilliert i.Vak. die organischen Lösungsmittel ab. Der dunkelbraune Niederschlag wird abgenutscht und nach dem Trockensaugen in 400 ml Aceton suspendiert. Man rührt eine halbe Stunde und nutscht vom Ungelösten ab. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abgezogen und der gelbe, schmierige Rückstand in wenig 96 proz. Ethanol gelöst. Man fügt 100 ml 15 proz. Natriumhydrogensulfidlösung hinzu und rührt 15 min bei ungefähr 40°C. Das Gemisch wird i.Vak. vom Ethanol befreit und das ausgefallene gelbliche Produkt abgenutscht und mit reichlich Wasser nachgewaschen. Nach mehrstündigem Trocknen bei 80°C löst man aus ungefähr 70 ml Chlorbenzol unter Zusatz von Aktivkohle um und erhält 5,5 g (69,4 % d.Th.) weiße, schuppige Kristalle, die einen Schmp. von 158–160°C besitzen und sich nach längerem Aufbewahren rötlich färben. Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich ein Fleck mit $R_f \sim 0,2$, welcher nach dem Besprühen mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung violett wird und mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung sich nicht verfärbt.



1,528 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse: 164,3

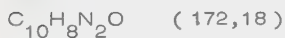
b) Mit Calciumjodid/Natriumborhydrid:

2 g (9 mmol) 2a werden in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Nach Zusatz 1 Spatelspitze Natriumhydrogencarbonat fügt man 0,25 g (6,5 mmol) Natriumborhydrid und 1,15 g (3,3 mmol) Calciumjodid hinzu und rührt 1 1/2 h bei ungefähr 10°C. Nach dem erneuten Abkühlen auf 0°C wird nochmals 0,25 g (6,5 mmol) Natriumborhydrid und 1,15 g (3,3 mmol) Calciumjodid zugegeben. Den Ansatz läßt man über Nacht im Eisbad stehen, wobei beim Schmelzen des Eises langsam Raumtemperatur erreicht wird. Man fügt schließlich vorsichtig 50 ml Wasser und 10 ml Essig-

säure hinzu und destilliert i.Vak. aus der Mischung das Tetrahydrofuran ab. Dabei fällt ein weißes bis gelbliches Produkt aus, welches bei 156–158°C schmilzt und für eine Weiterverarbeitung rein genug ist. Die Ausbeute beträgt 1,3 g (80,9 % d.Th.).

Beim Umlösen einer Probe aus wenig Chlorbenzol erhält man weiße Kristalle mit einem Schmp. von 159–160°C.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung ein violetter Fleck mit $R_f \sim 0,2$.

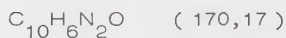


5-Cyano-2-formylindol (2c)

5 g (28 mmol) 2b werden in 80 ml Aceton gelöst, mit 20 g Mangandioxid und 10 g Natriumchlorid versetzt und in einer 0,2 l Sektflasche 3 Tage liegend geschüttelt. Zu der entstandenen Suspension fügt man 50 ml gesättigte Natriumchloridlösung hinzu und läßt 2 h weiterschütteln. Anschließend nutscht man über Celite vom Niederschlag ab und entfernt i.Vak. das organische Lösungsmittel. Die erhaltene wäßrige Suspension wird mit 100 ml Wasser verdünnt und 15 min gerührt. Danach nutscht man das hellbraune Produkt ab und läßt im Exsiccator trocknen.

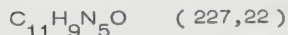
Nach dem Umlösen aus ungefähr 40 ml Chlorbenzol mit etwas Aktivkohle kristallisieren 3,2 g (67 % d.Th.) gelbliche Nadeln vom Schmp. 243–245°C (Schwarzfärbung).

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung ein oranger Fleck mit $R_f \sim 0,55$.



Das Semicarbazon schmilzt unter Zersetzung ab 260°C .

Analyse des Semicarbazons

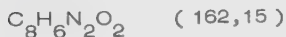


1,63 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse: 227,2

4-Methyl-3-nitrobenzonitril ³²⁾

100 g (0,855 mol) verflüssigtes p-Tolunitril werden in 700 ml zuvor im Eis-Kochsalzbad auf -10°C abgekühlter konz. Schwefelsäure gelöst. Nachdem die Lösung wieder auf -10°C abgekühlt ist, läßt man die eisgekühlte Mischung von 50 ml rauchender Salpetersäure und 70 ml konz. Schwefelsäure zutropfen. Dabei soll die Temperatur 5°C nicht überschreiten und die Zutropfdauer maximal 2 h betragen. Nach beendigter Zugabe wird noch ungefähr 15 min weitergerührt und anschließend auf ca. 3 kg Eis gegossen. Das ausgefallene weiße Produkt wird abgenutscht und mit Eiswasser fast neutral gewaschen.

Beim Umlösen aus ungefähr 1 l Ethanol kristallisieren 128,25 g (92,5 % d.Th.) gelbstichige, grobe Nadeln vom Schmp. $107-108^{\circ}\text{C}$ (Lit.: 107°C). (Beim Umlösen muß darauf geachtet werden, daß manchmal ein geringer, schwer löslicher Rückstand verbleibt, der aus durch Hydrolyse entstandenem Säureamid besteht).



4-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäure-ethylester ³¹⁾

20 g (0,12 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril werden in 50 ml abs. Ethanol suspendiert und 40 g (0,17 mol) Oxalsäure-diethylester hinzugefügt. Der Ansatz wird im Eisbad gekühlt und unter kräftigem Rühren die ebenfalls im Eisbad gekühlte Lösung von 5,6 g (0,122 mol) Na-

trium in 200 ml abs. Ethanol zugegeben. Es muß sofort eine dunkelrote Lösung entstehen.

Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Verdünnen mit 300 ml Wasser wird vorsichtig mit 2n Salzsäure angesäuert, wobei ein gelber, voluminöser Niederschlag entsteht, der abgenutscht und mit reichlich Wasser nachgewaschen wird. Das nach dem Trockensaugen erhaltene noch feuchte Produkt wird sofort weiterverarbeitet.

Eine aus Benzol umgelöste Probe zeigt einen Schmp. von 106-107°C. Beim vorsichtigen Trocknen des Ansatzes im Exsikkator erhält man 27,8 g (85,9 % d.Th.) eines gelben Pulvers.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung ein dunkler Fleck mit $R_f \sim 0,5$.



6-Cyano-2-indolcarbonsäure-ethylester (3a)³¹⁾

25 g feuchtes Rohprodukt von 6-Cyano-2-nitrophenylbrenztraubensäure-ethylester werden in 400 ml 70 proz. Essigsäure unter Erwärmen gelöst. In die siedende Lösung gibt man unter Rühren anteilweise 50 g Zinkstaub hinzu und erhitzt nach beendeter Zugabe noch 15 min. Die grün-gelbe Suspension wird über eine vorgewärmte Nutsche abgesaugt und der Filterrückstand mit 50 ml heißem Eisessig nachgewaschen. Beim Verdünnen des Filtrats mit ungefähr 600 ml Wasser fällt der Ester in grüngelben Flocken aus, die nach dem Abkühlen abgenutscht und mit reichlich Wasser neutral gewaschen werden.

Nach dem Trocknen bei 100°C kristallisiert man aus ungefähr 150 ml Chlorbenzol unter Zusatz von Aktivkohle um und erhält 10-15 g grün-gelbe Kristalle, die bei 178-179°C schmelzen (Schmp. _{Lit.}: 171°C).

Im DC mit dem Fließmittel Toluol zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein schwach blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,5$..



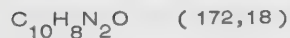
6-Cyano-2-hydroxymethylindol (3b)

a) Mit Lithiumaluminiumhydrid:

10 g (46 mmol) 6-Cyano-2-indolcarbonsäure-ethylester (3a) werden in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit 50 ml trockenem Ether versetzt. Anschließend kühlt man im Eisbad ab, gibt unter Rühren portionsweise 1 g (24 mmol) Lithiumaluminiumhydrid hinzu und läßt 2 h bei Raumtemperatur reagieren. Die Beendigung der Reaktion überprüft man dünnschichtchromatographisch. Zu der im Eisbad abgekühlten Suspension läßt man nun vorsichtig 200 ml Wasser tropfen und destilliert i.Vak. die organischen Lösungsmittel ab. Der braune Niederschlag wird abgenutscht und nach dem Trockensaugen in 400 ml Aceton suspendiert. Man rührt 1/2 h und saugt vom Ungelösten ab. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abgezogen und der braune, schmierige Rückstand in wenig 96 proz. Ethanol unter Erwärmen gelöst. Im DC wird ein Fleck bei $R_f \sim 0.1$ beobachtet, der sich mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung violett und mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung orange färbt. Man fügt 100 ml 15 proz. Natriumhydrogensulfidlösung hinzu und rührt 15 min bei ungefähr 40°C . Das Gemisch wird i.Vak. vom Ethanol befreit und das ausgefallene gelbe Produkt abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Nach mehrstündigem Trocknen bei 100°C löst man aus ungefähr 60 ml Chlorbenzol unter Zusatz von Aktivkohle um und erhält 5,2 g (65,65 % d.Th.) hellgrün gefärbte Kristalle, die einen Schmp. von $181-182^\circ\text{C}$ besitzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung ein violetter Fleck mit $R_f \sim 0,1$.



1,02 mg Substanz in 1 ml Aceton

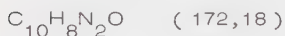
Gef. Molmasse: 178,9

b) Mit Calciumjodid/Natriumborhydrid:

2,5 g (11,5 mmol) 3a werden in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Nach Zusatz 1 Spatelspitze Natriumhydrogencarbonat fügt man 0,48 g (12,5 mmol) Natriumborhydrid und 2,3 g (6,3 mmol) Calciumjodid hinzu und läßt 1 1/2 h bei ungefähr 10°C rühren. Nach dieser Zeit kühlt man wiederum auf 0°C ab und gibt nochmals 0,48 g (12,5 mmol) Natriumborhydrid und 2,3 g (6,3 mmol) Calciumjodid hinzu. Den Ansatz läßt man im Eisbad über Nacht stehen, wobei nach dem Schmelzen des Eises Raumtemperatur erreicht wird. Man fügt vorsichtig 100 ml Wasser und 10 ml Essigsäure hinzu. Aus dem Gemisch entfernt man i.Vak. das Tetrahydrofuran, wobei das Produkt ausfällt.

Nach dem Abnutschen erhält man ein hellgrünes Kristallpulver mit einem Schmp. von 181-182°C, welches für eine Weiterverarbeitung rein genug ist. Die Ausbeute beträgt 1,65 g (83,3 % d.Th.). Nach dem Umlösen einer Probe aus wenig Chlorbenzol erhält man schwach grünlich gefärbte Kristalle mit einem Schmp. von 183-184°C.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung ein violetter Fleck mit $R_f \sim 0,1$.



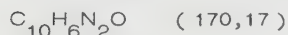
6-Cyano-2-formylindol (3c)

10 g (58 mmol) 3b werden in 400 ml Aceton unter Erwärmen gelöst und mit 40 g Mangandioxid und 10 g festem Natriumchlorid versetzt. Die Suspension wird 3 Tage liegend in einer 0,7 l Sektflasche geschüttelt. Man fügt zu dem Ansatz 50 ml gesättigte Natriumchloridlösung, schüttelt nochmals 2 h und nutscht den Niederschlag über eine 1 cm hohe Schicht Celite ab. Das bräunliche Filtrat wird i.Vak. ein-

geengt bis das organische Lösungsmittel übergegangen ist. Es werden 100 ml Wasser hinzugegeben und 1/2 h gerührt. Der beigefarbene Niederschlag wird abgesaugt und wenige Stunden bei 80°C getrocknet.

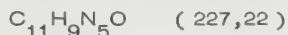
Nach dem Umlösen aus ungefähr 100 ml Chlorbenzol unter Zusatz von Aktivkohle erhält man 7,8 g (79,0 % d.Th.) weiße Kristalle, die einen Schmp. von 202–204°C besitzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung ein kräftig orange gefärbter Fleck mit $R_f \sim 0,55$.



Das Semicarbazon schmilzt unter Zersetzung ab 249°C.

Analyse des Semicarbazons



1,812 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff Gef. Molmasse:
218,3

2.3. 2-Formylbenzofurane

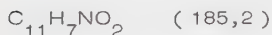
5-Cyano-2-acetylbenzofuran (4)

5 g (21 mmol) 5-Brom-2-acetylbenzofuran³⁴⁾ und 5 g (56 mmol) Kupfer(I)-cyanid werden in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung in einen 200 ml Enghals-Erlenmeyerkolben gegeben und 5 ml N-Methylpyrrolidon hinzugefügt. Der Ansatz wird unter Stickstoff ca. 20 min im Luftbad auf 200–210°C erhitzt. Die braune Schmelze wird nach dem Erkalten mit 150 ml Chlorbenzol versetzt und 30 min bei ca. 40–50°C gerührt. Nach dem Absitzen des Niederschlages dekantiert man vorsichtig das gelbliche Chlorbenzol durch einen Filter in einen

Scheidetrichter. Der Rückstand im Erlenmeyerkolben wird noch zweimal in der gleichen Weise mit je 150 ml Chlorbenzol behandelt. Die vereinigten Chlorbenzolphasen werden dreimal mit je 150 ml 2n Salzsäure ausgeschüttelt.

Nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird das Chlorbenzol i. Vak. abgezogen, wobei ein gelber Rückstand verbleibt. Beim Kristallisieren aus ungefähr 40 ml 70proz. Ethanol erhält man 2,6 g (66,8 % d.Th.) schwach gelb gefärbte Kristalle vom Schmp. 158–159°C.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV ein dunkler Fleck mit $R_f \sim 0,8$, der sich beim Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung orange färbt.



2,70 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse: 190,2

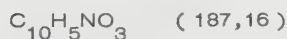
5-Cyano-2-benzofurancarbonsäure (5)

In die Lösung von 12 g Natriumhydroxid in 60 ml Wasser werden unter Rühren bei -5 bis 0°C innerhalb von 30 min 8 ml Brom eingetropft. Zu der gelben Lösung gibt man anschließend ebenfalls unter Rühren im Verlauf von 30 min bei einer Temperatur von -10 bis -5°C tropfenweise eine Lösung von 12 g (50 mmol) **4** in 100 ml Dioxan. Danach entfernt man das Eisbad und rührt solange weiter, bis eine Temperatur von 20°C erreicht ist. Man erwärmt kurz auf 50 – 60°C und fügt bei einem etwaigen Niederschlag etwas Wasser hinzu. Die noch warme Lösung wird filtriert und mit 15 ml einer gesättigten, frisch bereiteten Lösung von Natriumhydrogensulfit versetzt. Anschließend erhitzt man zum Sieden und filtriert nach Zusatz von Aktivkohle die heiße Lösung. Das Filtrat wird nach dem Erkalten mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei die Säure als fast weißer Niederschlag ausfällt. Dieser wird ab-

genutscht und mit Eiswasser neutral gewaschen.

Nach dem Trocknen bei 100°C erhält man 9 g (96,2 % d.Th.) fast weißes Pulver mit dem Schmp. $272-274^{\circ}\text{C}$. Beim Umkristallisieren einer Probe aus wenig Eisessig fällt ein weißes, kristallines Pulver vom Schmp. $274-276^{\circ}\text{C}$ an.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Eisessig 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV ein dunkler Fleck mit Rf-Wert $\sim 0,35$.



1,302 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse: 186,0

5-Brom-2-benzofurancarbonsäure-ethylester (6)³³⁾

a) 60 g (0,25 mol) 5-Brom-2-benzofurancarbonsäure³³⁾ werden 12 h in 200 ml abs. Ethanol und 3 ml konz. Schwefelsäure unter Rückfluß gekocht. Man läßt im Eisbad abkühlen und nutscht das fast weiße, kristalline Produkt ab. Nach dem Trocknen im Exsikkator erhält man 62,9 g (93,5 % d.Th.) weiße Kristalle vom Schmp. $70-71^{\circ}\text{C}$. Nach dem Umlösen aus wenig Ethanol schmilzt das Produkt bei $71-72^{\circ}\text{C}$ (Schmp._{Lit.}: 90°C).

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung ein dunkler Fleck mit Rf $\sim 0,7$.



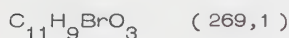
2,079 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse: 263,2

b) In einem 1 l Rundkolben werden 60 g (0,25 mol) 5-Brom-2-benzofurancarbonsäure³³⁾ in 100 ml Ethanol und 300 ml Tetra-chlorkohlenstoff suspendiert. Nach Zusatz von 5 ml konz. Schwefelsäure wird der Rundkolben mit einem Soxhlet-Aufsatz versehen, in

welchem sich 100 g wasserfreies Natriumsulfat befinden. Der Ansatz wird 15 h zum Sieden erhitzt und danach das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird zweimal mit je 300 ml Sodalösung behandelt und anschließend abgenutscht. Nach dem Trocknen i.Vak. erhält man 51,2 g (76,02 % d.Th.) eines hellgelben Pulvers mit Schmp. 69,5–71°C.

Eine Probe aus wenig Ethanol umgelöst ergibt ein weißes Kristallpulver mit Schmp. 71–72°C.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung ein dunkler Fleck mit $R_f \sim 0,7$.



5-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-ethylester (7a)

25 g (93 mmol) 6 und 25 g (0,28 mol) Kupfer(I)-cyanid werden in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung in einen 500 ml Enghals-Erlenmeyer gegeben und 25 ml N-Methylpyrrolidon hinzugefügt. Der Ansatz wird unter Stickstoff ca. 20 min im Luftbad auf 200–210°C erhitzt. Die schwarzbraune Schmelze wird nach dem Erkalten mit 400 ml Chlorbenzol versetzt und eine halbe Stunde bei ca. 40–50°C gerührt. Nach dem Absitzen des Niederschlages dekantiert man vorsichtig das braun gefärbte Chlorbenzol durch einen Filter in einen Scheidetrichter. Der Rückstand im Erlenmeyer wird noch zweimal in der gleichen Weise mit je 400 ml Chlorbenzol behandelt. Die vereinigten Chlorbenzolphasen werden dreimal mit je 300 ml 2n Salzsäure ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen. Es verbleibt ein brauner, manchmal schmieriger Rückstand, welcher mit ca. 250 ml Ligroin ausgekocht wird. Nach dem Abnutschen und Trocknen bei 50°C erhält man 12,6 g ($\hat{=}$ 62,6 % d.Th.) eines weißen, lockeren Pulvers, welches einen

Schmp. von 113-114°C besitzt.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung ein dunkler Fleck mit $R_f \sim 0,4$.

$C_{12}H_9NO_3$ (215,2)

2,76 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse: 221,3

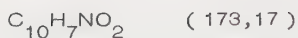
5-Cyano-2-hydroxymethylbenzofuran (7b)

a) Aus 5-Brom-2-hydroxymethylbenzofuran ⁸⁾:

2 g (9 mmol) 5-Brom-2-hydroxymethylbenzofuran und 5 g (56 mmol) Kupfer(I)-cyanid werden in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung in einen 100 ml Erlenmeyer gegeben und 10 ml N-Methylpyrrolidon hinzugefügt. Der Ansatz wird unter Stickstoff 15 min im Luftbad auf 200-210°C erhitzt. Die braune Schmelze wird nach dem Erkalten mit 80 ml Chlorbenzol versetzt und 30 min bei 40-50°C gerührt. Nach dem Absitzen des Niederschlages dekantiert man vorsichtig das hellgelb gefärbte Chlorbenzol durch einen Filter in einen Scheidetrichter. Der Rückstand im Erlenmeyerkolben wird noch zweimal in der gleichen Weise mit je 80 ml Chlorbenzol behandelt. Die vereinigten Chlorbenzollösungen werden dreimal mit je 100 ml 2n Salzsäure ausgeschüttelt.

Nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt, wobei ein hellgelber Rückstand verbleibt, der aus ungefähr 60 ml Wasser unter Zusatz von wenig Aktivkohle umgelöst wird. Man erhält 0,5 g (32,1 % d.Th.) weiße, filzige Nadeln, deren Schmp. 117-118°C beträgt.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Benzol 9+1 zeigt sich beim Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung nach einiger Zeit ein gelber Fleck mit weißem Rand mit $R_f \sim 0,3$.



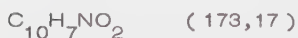
2,24 mg Substanz in 1 ml Aceton Gef. Molmasse: 179,2

b) Aus 5-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-ethylester (7a) mit Lithiumaluminiumhydrid:

10 g (46 mmol) 7a werden unter Erwärmen in 400 ml trockenem Ether gelöst. Anschließend kühlt man im Eisbad ab, gibt unter Rühren portionsweise 1 g (24 mmol) Lithiumaluminiumhydrid hinzu und läßt 2 h bei Raumtemperatur reagieren. Das Ende der Reaktion überprüft man dünnschichtchromatographisch. Man läßt zu der im Eisbad abgekühlten Suspension vorsichtig 300 ml 2n Schwefelsäure zutropfen und trennt anschließend die Etherphase ab. Die wäßrige Phase extrahiert man noch 2 mal mit je 50 ml Ether und wäscht danach die vereinigten Etherlösungen einmal mit 100 ml 2n Sodalösung und 2 mal mit je 100 ml Wasser. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abgezogen und der schmierige Rückstand in wenig 96 proz. Ethanol unter Erwärmen gelöst. Man fügt 100 ml 15 proz. Natriumhydrogensulfidlösung zu und rührt 15 min bei ungefähr 50°C. Danach wird das organische Lösungsmittel i.Vak. abgedampft und das ausgefallene gelbliche Produkt unter reichlichem Nachwaschen mit Wasser abgenutscht.

Nach dem Trocknen i.Vak. bei Raumtemperatur wird aus ungefähr 300 ml Wasser unter Zusatz einer kleinen Spatelspitze Aktivkohle umgelöst. Man erhält 6,9 g (86,7 % d.Th.) weiße Nadeln mit einem Schmp. von 117-118°C.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich beim Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung nach einiger Zeit ein gelblicher Fleck mit weißem Rand mit $R_f \sim 0,3$.



c) Aus 5-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-ethylester (7a) mit Calciumjodid/Natriumborhydrid:

5 g (23 mmol) 7a werden in 70 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Nach Zusatz 1 Spatelspitze Natriumhydrogencarbonat fügt man 0,97 g (25 mmol) Natriumborhydrid und 4,6 g (12,6 mmol) Calciumjodid hinzu und rührt die Mischung 1 1/2 h bei ungefähr 10°C. Nach dem Abkühlen auf 0°C gibt man nochmals 0,97 g (25 mmol) Natriumborhydrid und 4,6 g (12,6 mmol) Calciumjodid hinzu. Den Ansatz läßt man langsam auf Raumtemperatur erwärmen und fügt nach 4 h vorsichtig 100 ml Wasser und 20 ml Essigsäure hinzu. Aus der Mischung wird das Tetrahydrofuran i.Vak. abdestilliert und das ausgefallene gelbliche Produkt abgenutscht.

Das Rohprodukt schmilzt bei 113-115°C und ist für eine Weiterverarbeitung rein genug. Die Ausbeute beträgt 3,2 g (80,3 % d.Th.). Beim Umlösen aus ungefähr 150 ml Wasser kristallisieren feine, weiße Nadeln mit einem Schmp. von 117-118°C.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung nach einiger Zeit ein gelblicher Fleck mit weißem Rand mit einem Rf ~ 0,3 .

$C_{10}H_7NO_2$ (173,17)

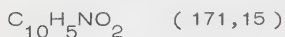
5-Cyano-2-formylbenzofuran (7c)

4 g (24 mmol) 7b werden in 250 ml Aceton gelöst, mit 17 g Mangandioxid und 10 g Natriumchlorid versetzt und in einer 0,375 l Sektflasche 3 Tage liegend geschüttelt. Zu der entstandenen Suspension wird 50 ml gesättigte Natriumchloridlösung gegeben und nochmals 2 h geschüttelt. Anschließend nutscht man über Celite vom Niederschlag ab und zieht das organische Lösungsmittel i.Vak. ab. Die entstandene

wäßrige Suspension wird mit 100 ml Wasser verdünnt und 15 min gerührt. Danach nutsch man das hellgelbe Produkt ab und trocknet bei 80°C.

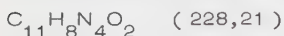
Nach dem Umlösen aus ungefähr 30 ml Chlorbenzol unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle erhält man 3,4 g (84,7 % d.Th.) weißes Kristallpulver vom Schmp. 168-169°C.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit einer 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung ein kräftig orange-farbener Fleck mit $R_f \sim 0,6$.



Das Semicarbazon schmilzt ab 236°C unter Zersetzung.

Analyse des Semicarbazons



2,021 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff

Gef. Molmasse: 237,8

4-Cyano-2-hydroxybenzaldehyd (8c)

a) 3-Acetoxy-4-dibrommethylbenzonitril (8b):

10 g (57 mmol) 3-Acetoxy-4-methylbenzonitril ²⁸⁾ werden in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 23,15 g (130 mmol) frisch bereitetem, nicht umgelöstem N-Bromsuccinimid versetzt. Man erhitzt zum Sieden und fügt im Abstand von 20 min 2 Spatelspitzen Dibenzoylperoxid hinzu. Die Mischung wird ungefähr 8 h unter Rückfluß gekocht, bis sich kein N-Bromsuccinimid mehr am Boden des Kolbens absetzt und das leichtere Succinimid an der Oberfläche schwimmt. Der noch warme Ansatz wird vom ungelösten Succinimid abgesaugt und der Rückstand mit etwas Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen. Das bräunliche Filtrat wird i.Vak. eingengt.

Man erhält 18,5 g (97,5 % d.Th.) eines braunen Öles, welches sofort

Versuche zur Darstellung von 4-Cyano-2-hydroxybenzaldehyd

(Formelschema 3)

Nr. od. Lit. des Aus- gangspro- duktes	Reagenz	Reagenz	Ergebnis	Lite- ratur
8a 28)	CrO ₃ /Acet- anhydrid	--	25 % Ausbeute, Diacetat fällt nicht aus	44)
	a) 1 mol Brom b) 1 mol N-Brom- succinimid	1. Pyridin 2. p-Dimethyl- nitrosobenzol 3. HCl (Kröhnke- Reaktion)	a) -- b) 29 % Ausbeute, das Nitron und Endprodukt fällt nicht aus, daher schwer isolierbar	42)
	a) 1 mol Brom b) 1 mol NBS	1. Hexamethy- lentetramin 2. Essigsäure (Sommelet- Reaktion)	a) -- b) 11 % Ausbeute	41)
	2 mol Brom	alkal. Hydro- lyse	--	40)
- 11)	A Reduktion mit Fe/HCl 8 i	B Diazotieren/ Verkochen	A = 41 % Ausb. B = 11 % Ausb.	

weiterverarbeitet wird. Eine Probe wurde über Nacht stehengelassen und ergab leicht schmierige, braungelbe Kristalle, die nach dem Umlösen aus wenig Methanol einen Schmp. von 90-91°C besitzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung ein dunkler Fleck mit Rf ~ 0,8.



3,013 mg Substanz in 1 ml Aceton

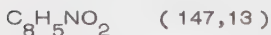
Gef. Molmasse: 331,0

b) 4-Cyano-2-hydroxybenzaldehyd (8c):

18,5 g (55 mmol) öliges Rohprodukt (8b) werden in 100 ml Methanol gelöst und vorsichtig mit 25 ml 50 proz. Natronlauge versetzt. Man erhitzt 20 min zum Sieden und zieht nach Zugabe von 150 ml Wasser das Methanol rasch i.Vak. ab. Die rötliche, wäßrige Phase wird anschließend mit 6n Schwefelsäure auf pH 5 eingestellt und der Ansatz einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Man fängt 3-4 l Destillat auf, wobei der Aldehyd als weißes, filziges Produkt anfällt.

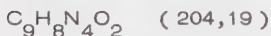
Die Ausbeute beträgt 3,5 - 5,1 g (43,25 - 63,0 % d.Th.) und schmilzt bei 124-125°C. Eine Probe aus wenig Cyclohexan umgelöst brachte keine Schmelzpunkterhöhung.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich im UV-Licht ein schwach blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,6$, der sich mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung schwach orange färbt.



Das Semicarbazon schmilzt unter Zersetzung ab 340°C.

Analyse des Semicarbazons



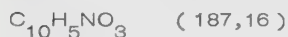
2,00 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff

Gef. Molmasse: 217,4

6-Cyano-2-benzofurancarbonsäure (9)

3,35 g (60 mmol) Kaliumhydroxid werden unter leichtem Erwärmen und Rühren in 50 ml abs. Ethanol gelöst und in diese Lösung mittels eines Pulvertrichters 7,35 g (50 mmol) 8c unter Nachspülen mit 15 ml abs. Ethanol eingetragen. Zu der gelben Suspension tropft man während 20 min 13,15 g (55 mmol) Brommalonsäure-diethylester und erhitzt 1 h am Rückfluß. Nach dem Abkühlen des Ansatzes wird die Lösung von 6 g (0,15 mol) Natriumhydroxid in 100 ml Wasser zugesetzt und die entstandene hellgelbe, dicke Suspension bei Raumtemperatur 1 h kräftig gerührt. Anschließend wird die Mischung von 20 ml Wasser und 5 ml konz. Schwefelsäure zugefügt und erneut 1 h zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von 150 ml Wasser läßt man den Ansatz über Nacht zum Auskristallisieren stehen.

Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht und bei 100°C getrocknet. Man erhält 7,6 g (81,2 % d.Th.) schwach gelb gefärbte Kristalle. Eine Probe wird aus wenig Eisessig umgelöst, wobei ein weißes Kristallpulver ausfällt, welches bei 288-290°C schmilzt.



1,461 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff

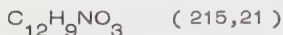
Gef. Molmasse: 185,0

6-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-ethylester (10a)

10 g (53 mmol) 9 werden 15 h in 60 ml abs. Ethanol und 1,5 ml konz. Schwefelsäure zum Sieden erhitzt, wobei eine fast klare Lösung entsteht. Nach dem Abkühlen im Eisbad fällt der Ester in fast weißen Kristallen aus und wird abgenutscht. Nach dem Trocknen an der Luft erhält man 10 g (87,7 % d.Th.) weiße Kristalle, die einen Schmp. von 120-121°C besitzen. Beim Einengen des Filtrats kristallisieren noch weitere 1,1 g (9,6 %) aus. Eine Probe aus wenig Ethanol umge-

löst ergibt keine Schmelzpunktserhöhung.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein dunkler Fleck mit $R_f \sim 0,75$, der bei Tageslicht rosa erscheint.



1,763 mg Substanz in 1 ml Aceton

Gef. Molmasse: 215,0

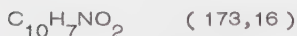
6-Cyano-2-hydroxymethylbenzofuran (10b)

a) Aus 6-Cyano-2-benzofurancarbonsäure (9) mit Natriumborhydrid:

1,87 g (10 mmol) 9 werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 20 ml frisch destilliertem Thionylchlorid und 3 Tr. Dimethylformamid ungefähr 1 h zum Sieden erhitzt, bis keine Trübung mehr vorhanden ist. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abdestilliert. Zum Rückstand gibt man zweimal je 30 ml Benzol und destilliert dieses ebenfalls ab. Das bräunlich-weiße Säurechlorid wird sofort anteilsweise in die Suspension aus 2 g (50 mmol) Natriumborhydrid und 50 ml trockenem Tetrahydrofuran eingetragen. Anschließend erwärmt man 2 h im Wasserbad zum Sieden und fügt nach dem Erkalten des Ansatzes langsam 100 ml 1n Schwefelsäure hinzu. Das organische Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt und das ausgefallene Produkt abgenutscht.

Nach dem Umlösen aus ungefähr 50 ml Wasser erhält man 0,8 g (46,2 % d.Th.) weiße, filzige Kristalle, die einen Schmp. von 90–91°C besitzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit einer Natrium-Fluoresceinlösung am Tageslicht nach einiger Zeit ein heller Fleck mit $R_f \sim 0,2$.



1,575 mg Substanz in 1 ml Aceton

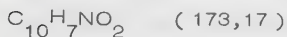
Gef. Molmasse: 171,2

- b) Aus 6-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-ethylester (10a) mit Lithiumaluminiumhydrid:

5 g (23 mmol) 10a werden unter Erwärmen in 200 ml trockenem Ether gelöst und danach im Eisbad abgekühlt. Man fügt portionsweise 0,5 g (12 mmol) Lithiumaluminiumhydrid hinzu und läßt 2 h bei Raumtemperatur reagieren. Das Ende der Reaktion wird dünnschicht-chromatographisch überprüft. Zu der im Eisbad abgekühlten Suspension tropft man nun langsam 150 ml 2n Schwefelsäure und trennt im Scheidetrichter die organische Phase ab. Die wäßrige Phase wird noch 2 mal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Anschließend werden die vereinigten Etherlösungen 2 mal mit je 100 ml 2n Sodalösung und 2 mal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird der Ether i.Vak. abdestilliert. Der gelbe Rückstand wird in wenig 96proz. Ethanol unter Erwärmen gelöst und nach Zugabe von 100 ml einer 15 proz. Natriumhydrogensulfatlösung 20 min bei ungefähr 40°C gerührt. Das organische Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt und der fast weiße Niederschlag unter Nachwaschen mit viel Wasser abgenutscht.

Man trocknet im Exsikkator und erhält 2,95 g (73,4 % d.Th.) hellgelbes, körniges Pulver, welches einen Schmp. von 88-90°C besitzt und für die Weiterverarbeitung rein genug ist. Eine Probe aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst ergibt weiße, filzige Nadeln vom Schmp. 90-91°C.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit einer Natrium-Fluoresceinlösung am Tageslicht nach einiger Zeit ein heller Fleck mit $R_f \sim 0,2$.

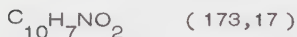


- c) Aus 6-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-ethylester (10a) mit Calciumjodid/Natriumborhydrid:

5 g (23 mmol) 10a werden in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Nach Zusatz 1 Spatelspitze Natriumhydrogencarbonat gibt man 0,97 g (25 mmol) Natriumborhydrid und 4,6 g (12,6 mmol) Calciumjodid hinzu und rührt die Mischung 1 1/2 h bei ungefähr 10°C . Der Ansatz wird wiederum auf 0°C abgekühlt und nochmals 0,97 g (25 mmol) Natriumborhydrid und 4,6 g (12,6 mmol) Calciumjodid hinzugegeben. Man läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen und gibt nach ca. 4 h vorsichtig 100 ml Wasser und 20 ml Essigsäure hinzu. Das Tetrahydrofuran wird i.Vak. entfernt und das ausgefallene Produkt abgenutscht.

Nach dem Trocknen erhält man 3,1 g (77,8 % d.Th.) gelbliche Kristalle mit einem Schmp. von $87-89^{\circ}\text{C}$. Nach dem Umlösen aus ungefähr 150 ml Wasser schmilzt das weiße Produkt bei $90-91^{\circ}\text{C}$.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung nach einiger Zeit ein gelber Fleck mit weißem Rand mit $R_f \sim 0,2$.



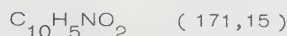
6-Cyano-2-formylbenzofuran (10c)

4,5 g (26 mmol) 10b werden in 350 ml Aceton gelöst, mit 20 g Mangandioxid und 10 g Natriumchlorid versetzt und in einer Sektf Flasche 3 Tage liegend geschüttelt. Zu der entstandenen Suspension gibt man 50 ml gesättigte Natriumchloridlösung und schüttelt nochmals 2 h. Anschließend saugt man über Celite vom Niederschlag ab und zieht das organische Lösungsmittel i.Vak. ab. Die entstandene wäßrige Suspension wird mit 100 ml Wasser verdünnt und 15 min gerührt. Danach nutscht man das gelbe Produkt ab und trocknet bei 100°C . Man

erhält 3,5 g (78,2 % d.Th.) gelbes Pulver, das für die Weiterverarbeitung rein genug ist.

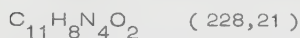
Eine Probe wird aus Chlorbenzol unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst, wobei fast weiße Kristalle ausfallen, die einen Schmp. von 176–178°C besitzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung ein orangefarbener Fleck mit $R_f \sim 0,6$.



Das auf übliche Weise dargestellte und aus Ethanol umgelöste Semicarbazon schmilzt unter Zersetzung ab 235°C.

Analyse des Semicarbazons



2,061 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff

Gef. Molmasse: 231,4

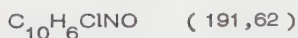
2.4. Phosphoniumsalze des 2-Benzofurans

5-Cyano-2-chlormethylbenzofuran (7d)

Zu der im Wasserbad auf 15°C abgekühlten Lösung von 17,3 g (0,1 mol) 7b in 400 ml getrocknetem Ether, der 5 Tropfen Pyridin zugegeben werden, tropft man unter Rühren im Verlauf von 2 h die Mischung von 20,8 g (0,17 mol) frisch destilliertem Thionylchlorid und 30 ml getrocknetem Ether derart zu, daß die Reaktionstemperatur 15°C nicht merklich überschreitet. Nach beendetem Zutropfen läßt man noch 4 h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend überführt man die gelbe, etherische Lösung in einen Scheidetrichter und wäscht

2 mal mit je 200 ml Wasser. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i.Vak. eingedampft und der hellgelbe Rückstand aus ungefähr 200 ml Cyclohexan unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhält 18,1 g (94,4 % d.Th.) weiße, filzige Nadeln, welche bei 112-113°C schmelzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung ein dunkler Fleck mit $R_f \sim 0,75$.



1,841 mg Substanz in 1 ml Aceton

Gef. Molmasse: 189,8

(5-Cyano-2-benzofuranylmethyl) triphenylphosphoniumchlorid (7e)

13 g (68 mmol) 7d und 18,5 g (70 mmol) in Ethanol umgelöstes Triphenylphosphin werden in 80 ml Xylol gelöst und 2 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten des Ansatzes wird das ausgefallene Reaktionsprodukt abgenutscht und mit Ether nachgewaschen. Das Rohprodukt wird in 50 ml abs. Ethanol unter leichtem Erwärmen gelöst und durch Zusatz von trockenem Ether wieder ausgefällt.

Nach dem Trocknen i.Vak. bei Raumtemperatur erhält man 21,8 g (70,62 % d.Th.) weißes Kristallpulver, welches bei 155°C zu sintern beginnt und bei 160°C unter Zersetzung schmilzt.

Im DC mit dem Fließmittel Isopropanol/Eisessig/Wasser 6+2+2 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein dunkler Fleck mit $R_f \sim 0,7$.

25,33 mg Substanz

0,57 ml 0.1 N $AgNO_3$



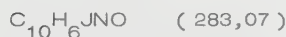
Ber. Cl = 7,8 %

Gef. Cl = 8,0 %

5-Cyano-2-jodmethylbenzofuran (7f)

4,5 g (30 mmol) wasserfreies Natriumjodid werden unter Feuchtheitsausschluß in 50 ml trockenem Aceton gelöst und danach unter Rühren 5 g (26 mmol) 7d hinzugefügt. Der sich braun färbende Ansatz wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend nutschts man das ausgefallene Natriumchlorid ab, wäscht mit wenig trockenem Aceton nach und zieht bei möglichst niedriger Temperatur das Lösungsmittel i.Vak. ab. Den braunen Rückstand versetzt man mit verdünnter Natriumthiosulfatlösung und rührt 30 min. Das beigefarbene Produkt wird abgenutscht und nach dem Trocknen im Exsikkator aus ungefähr 60 ml Cyclohexan unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhält 6,5 g (88,67 % d.Th.) weiße Kristalle, die bei 102–103°C schmelzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Cyclohexan 1+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein dunkler Fleck mit $R_f \sim 0,55$.



2,566 mg Substanz in 1 ml Aceton

Gef. Molmasse: 282,0

6-Cyano-2-chlormethylbenzofuran (10d)

10 g (58 mmol) 10b werden in 400 ml trockenem Ether gelöst und 5 Tropfen Pyridin zugegeben. Zu der im Wasserbad auf 15°C abgekühlten Lösung läßt man unter Rühren innerhalb 20 min eine Lösung von 10,1 g (85 mmol) frisch destilliertem Thionylchlorid in 20 ml trockenem Ether zutropfen. Anschließend wird der Ansatz noch 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbliche Lösung wird in einen Scheidetrichter überführt und 2 mal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird der Ether i.Vak. abgezogen und der gelbe Rückstand aus ungefähr 80 ml Cyclohexan unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Es kristallisieren 9,5 g (83,5 %

d.Th.) weiße Nadeln vom Schmp. $119-120^{\circ}\text{C}$.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein dunkler Fleck mit $R_f \sim 0,75$.

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClNO}$ (191,62)

1,674 mg Substanz in 1 ml Aceton

Gef. Molmasse: 192,4

(6-Cyano-2-benzofuranylmethyl) triphenylphosphoniumchlorid (10e)

6,5 g (34 mmol) 10d und 9,3 g (35 mmol) aus Ethanol umgelöstes Triphenylphosphin werden in 50 ml Xylol 2 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen nutsch man das gelbe, etwas schmierige Produkt ab und wäscht mit Ether nach. Das Rohprodukt wird in 30 ml abs. Ethanol unter leichtem Erwärmen gelöst und durch Zugabe von trockenem Ether wieder ausgefällt.

Nach dem Trocknen i.Vak. bei Raumtemperatur erhält man 11,5 g (74,3 % d.Th.) hellgelbes Kristallpulver, welches bei $275-280^{\circ}\text{C}$ schmilzt.

32,73 mg Substanz 0,71 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{ClNOP}$ (453,91)

Ber. Cl = 7,8 %

Gef. Cl = 7,7 %

6-Cyano-2-brommethylbenzofuran (10f)

5 g (29 mmol) 10b werden in 150 ml Methylenchlorid gelöst und im Eisbad abgekühlt. Bei einer Temperatur unter 5°C tropft man unter Feuchtigkeitsausschluß eine Lösung von 2,75 g (10 mmol) Phosphortribromid in 30 ml Methylenchlorid zu dem gerührten Ansatz. Nach beendeter Zugabe läßt man noch 30 min im Eisbad, erwärmt dann auf

Zimmertemperatur und rührt 4 h, bis dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar ist. Der Ansatz wird unter Rühren mit Eisstücken versetzt und danach 150 ml Wasser hinzugefügt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird diese noch zweimal mit je 150 ml Wasser ausgeschüttelt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. bis zur Trockene eingedampft.

Nach dem Umlösen des hellgelben Rückstandes aus ungefähr 30 ml Ethanol erhält man 5,19 g (75,8 % d.Th.) gelbliche Kristalle, die einen Schmp. von 146-148^oC besitzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im U V ein dunkler Fleck mit $R_f \sim 0,85$, der sich am Tageslicht nach einiger Zeit rosa färbt.

$C_{10}H_6BrNO$ (236,07)

2,136 mg Substanz in 1 ml Aceton

Gef. Molmasse: 229,7

2.5. 1-(2-Indolyl)-2-(2-benzofuranyl) ethylene und -ethane

trans-1-(5-Brom-2-indolyl)-2-(5-brom-2-benzofuranyl) ethylen (11)

2 g (9,9 mmol) 1c und 4,53 g (8,9 mmol) (5-Brom-2-benzofuranylmethyl) triphenylphosphoniumchlorid ⁸⁾ löst man unter Erwärmen in 60 ml Methanol. In die wieder auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung tropft man im Verlauf von 10 min unter Rühren 9 ml einer frisch bereiteten 1 m Natriummethylatlösung. Nach 2 h wird der gelbe Niederschlag abgenutscht und mit wenig Methanol nachgewaschen. Anschließend kocht man das Produkt 1 1/2 h mit einem Jodkristall in 20 ml Xylol und erhält 3,2 g (86,2 % d.Th.) gelbes Pulver vom Schmp. 260-262^oC . Eine Probe wird aus Xylol unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst; Schmp. 266-268^oC.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich im langwelligem UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,65$, der sich mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung grün-blau anfärben läßt.



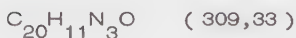
2,04 mg Substanz in 1 ml Aceton

Gef. Molmasse: 408,0

trans-1-(5-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (14a)

2,5 g (6 mmol) 11 und 5,4 g (60 mmol) Kupfer(I)-cyanid werden in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung in ein Reagenzglas gegeben und 10 ml Chinolin zugefügt. Der Ansatz wird 1 1/4 h unter Stickstoff im Luftbad bei $260-275^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Die abgekühlte harte Schmelze wird nach dem Zerschlagen des Reagenzglases in einer Reibschale fein verrieben und zweimal im Abzug (!) mit je 200 ml 2n Salzsäure bei 50°C eine halbe Stunde gerührt. Der Rückstand wird abgenutscht, im Trockenschrank bei 100°C getrocknet und danach dreimal mit je 200 ml Chloroform unter Rühren ausgekocht. Die vereinigten Chloroformlösungen werden i. Vak. abdestilliert und der gelb-grüne Rückstand aus ungefähr 50 ml DMF/Methanol 1+1 unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhält 1,2 g (64,7 % d.Th.) gelb-grüne Kristalle, welche einen Schmp. von $324-327^{\circ}\text{C}$ besitzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich im langwelligem UV-Licht ein stark blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,4$, der sich mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung grün-blau färbt.



trans-1-(6-Brom-2-indolyl)-2-(5-brom-2-benzofuranyl) ethylen (12)

2 g (8,9 mmol) 6-Brom-2-formylindol ¹⁰⁾ und 4,53 g (8,9 mmol) (5-Brom-2-benzofuranylmethyl) triphenylphosphoniumchlorid ⁸⁾ werden unter Erwärmen in 60 ml Methanol gelöst. In die wieder auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung tropft man im Verlauf von 5 min unter Rühren 9 ml einer frisch bereiteten 1 m Natriummethylatlösung. Nach 1 h wird der gelbe Niederschlag abgenutscht und mit wenig Methanol nachgewaschen.

Anschließend kocht man das Produkt unter Zusatz von einem Jodkristall 2 1/2 h in 60 ml p-Xylol und erhält nach dem Abnutschen und Umlösen aus ungefähr 80 ml Toluol 3,4 g (82,1 % d.Th.) hellgelbes, kristallines Pulver, welches einen Schmelzpunkt von 244-246°C besitzt.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich im langwelligigen UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,75$.

$C_{18}H_{11}Br_2NO$ (417,11)

3,504 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff

Gef. Molmasse: 417,1

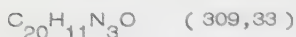
trans-1-(6-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (15a)

2 g (4,8 mmol) 12 und 4,3 g (48 mmol) Kupfer(I)-cyanid werden in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung in ein Reagenzglas Ø 1,5 cm gegeben und 10 ml Chinolin zugefügt. Der Ansatz wird 1 h unter Stickstoff im Luftbad auf 270-280°C erhitzt. Die abgekühlte gelbbraune Schmelze wird nach dem Zerschlagen des Reagenzglases in einer Reibschale fein verrieben. Nach Zusatz von 100 ml einer 20proz. Natriumcyanidlösung und 100 ml Ligroin wird das Pulver 30 min bei 50°C gerührt. Man entfernt die Ligroinphase und rührt nach erneutem Zusatz von 100 ml Ligroin nochmals 30 min mit hoher Ge-

schwindigkeit. Anschließend wird der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser und Lignol nachgewaschen und bei 100°C getrocknet.

Nach dem Umlösen aus ungefähr 20 ml Butyrolacton/Wasser/Methanol 1+1+1 erhält man 0,9 g (60,9 % d.Th.) gelbe Kristalle, die einen Schmp. von $290\text{--}297^{\circ}\text{C}$ besitzen.

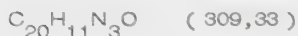
Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigen sich im langwelligeren UV-Licht zwei blau fluoreszierende Flecken mit $R_f \sim 0,45$ (stark, Dinitril) und $\sim 0,6$ (schwach, Mononitril).



cis/trans-1-(5-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (16)

1,3 g (7,7 mmol) 2c und 3,5 g (7,7 mmol) 7e werden unter leichtem Erwärmen in 60 ml Methanol gelöst. In die wieder auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung tropft man im Verlauf von 10 min unter Rühren 8 ml einer frisch bereiteten 1 m Natriummethylatlösung. Nach 1 h wird der ausgefallene Niederschlag abgenutscht und mit wenig Methanol und Ether nachgewaschen. Man erhält 2,05 g (87,6 % d.Th.) gelbes Pulver, welches bei 235°C zu sintern beginnt und bei 320°C durchgeschmolzen ist.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigen sich im langwelligeren UV-Licht zwei kräftig blau fluoreszierende Flecken mit $R_f \sim 0,4$ (trans) und $R_f \sim 0,5$ (cis).

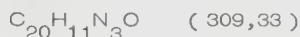


cis/trans-1-(5-Cyano-2-indolyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (17)

2 g (12 mmol) 2c und 5,3 g (12 mmol) 10e werden unter leichtem Erwärmen in 100 ml Methanol gelöst. Nach dem Abkühlen auf

Raumtemperatur läßt man während 15 min 12 ml einer frisch bereiteten 1m Natriummethylatlösung eintropfen. Anschließend rührt man noch 3 h bei Raumtemperatur und nutscht das ausgefallene gelbe Produkt unter Nachwaschen mit wenig Methanol und Ether ab. Man erhält 3,1 g (83,5 % d.Th.) gelbes Pulver, welches bei 210°C zu sintern beginnt und bei 290°C durchgeschmolzen ist.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigen sich im langwelligigen UV-Licht zwei blau fluoreszierende Flecken mit $R_f \sim 0,5$ (trans) und $\sim 0,6$ (cis), die sich mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung blau-grün anfärben lassen.

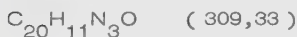


cis/trans-1-(6-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl)ethylen (18)

4 g (23,5 mmol) 3c und 10,7 g (23,5 mmol) 7e werden unter leichtem Erwärmen in 150 ml Methanol gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur läßt man während 15 min 24 ml einer frisch bereiteten 1m Natriummethylatlösung zutropfen. Man rührt 1 h und nutscht den gelben Niederschlag ab, wobei mit wenig Methanol und Ether nachgewaschen wird.

Nach dem Trocknen bei 100°C erhält man 7 g (96,3 % d.Th.) gelbes Pulver, welches bei 220°C zu sintern beginnt und bei 285°C durchgeschmolzen ist.

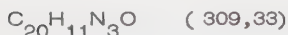
Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigen sich im langwelligigen UV-Licht zwei blau fluoreszierende Flecken mit $R_f \sim 0,45$ (trans) und $\sim 0,5$ (cis).



cis/trans-1-(6-Cyano-2-indolyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (19)

4 g (23,5 mmol) 3c und 10,7 g (23,5 mmol) 10e werden unter leichtem Erwärmen in 120 ml Methanol gelöst. Nach dem Erkalten auf Raumtemperatur läßt man während 15 min 24 ml einer frisch bereiteten 1m Natriummethylatlösung eintropfen. Der gelbe Niederschlag wird noch 1 h gerührt und danach abgenutscht. Nach dem Nachwaschen mit wenig Methanol und Ether erhält man 6,5 g (89,4 % d.Th.) gelbes Pulver, welches bei 240°C zu sintern beginnt und bei 285°C geschmolzen ist.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigen sich im langwelligigen UV-Licht 2 blau fluoreszierende Flecken mit $R_f \sim 0,5$ (trans) und $\sim 0,6$ (cis).

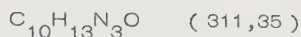


1-(5-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl) ethan (20a)

2 g $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ -Katalysator werden in einer 0,5 l Schüttelente in 200 ml Dimethylformamid 2 h bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Nach Zusatz einer Lösung von 2 g (6,5 mmol) 16 in 100 ml Dimethylformamid wird unter Normaldruck hydriert, bis im DC kein fluoreszierendes Ausgangsprodukt mehr zu erkennen ist. Zur Entfernung des Katalysators nutsch man den Ansatz über eine 1 cm dicke Schicht von Celite ab. Nach dem Abziehen des Lösungsmittel i.Vak. hinterbleibt ein hellbraunes Pulver, welches aus 120 ml Chlorbenzol unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle umgelöst wird.

Nach dem Abnutschen und Trocknen bei 100°C erhält man 1,4 g (70 % d.Th.) fast weiße Kristalle, welche bei 256-258°C schmelzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung in der Wärme ein weinroter Fleck mit $R_f \sim 0,4$.



Ber. N = 13,5 %

Gef. N = 13,14 %

1-(5-Amidino-2-indolyl)-2-(5-amidino-2-benzofuranyl)
ethan-dihydrochlorid (20b)

1 g (3,2 mmol) 20a wird in 100 ml frisch destilliertem Nitrobenzol suspendiert. Nach Zusatz von 5 ml abs. Ethanol wird in die Suspension 2 h getrocknetes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Der Ansatz wird in eine 0,375 l Sektflasche gefüllt, die 12 Tage lang liegend mechanisch geschüttelt wird, wonach im IR-Spektrum keine Nitrilbande mehr zu erkennen ist. Man fügt 50 ml getrockneten Ether hinzu, nutsch den Niederschlag über einen Hartfilter ab und wäscht mit viel getrocknetem Ether das Nitrobenzol heraus.

Anschließend löst man das Diiminoether-dihydrochlorid in 80 ml ammoniakgesättigtem abs. Ethanol, füllt diese Lösung wieder in eine 0,375 l Sektflasche und läßt nochmals 8 Tage lang schütteln. Das Lösungsmittel wird bei einer Wasserbadtemperatur von ungefähr 40°C i.Vak. entfernt und der Rückstand mit 5 ml 2n Salzsäure angeteigt. Man rührt den Brei 15 min, nutsch über einen Hartfilter ab und wäscht nach dem Trockensaugen zuerst mit viel Aceton und dann mit Ether nach, bis die Substanz trocken ist.

Nach weiterem Trocknen i.Vak. bei Raumtemperatur über Phosphor-pentoxid erhält man 0,8 g (59,9 % d.Th.) beigefarbenes Pulver, welches bei 298°C unter Zersetzung schmilzt und eine Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,5 % besitzt.

15,71 mg Substanz 0,74 ml 0.1N AgNO₃



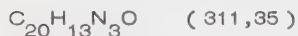
Ber. Cl = 17,01 %

Gef. Cl = 16,7 %

1-(5-Cyano-2-indolyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethan (21a)

In einer Schüttelente werden 3 g $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ -Katalysator in 100 ml Dimethylformamid 2 h bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Anschließend gibt man die Lösung von 3 g (10 mmol) 17 in 200 ml Dimethylformamid hinzu und hydriert 12 h unter Normaldruck. Das Ende der Reaktion überprüft man dünnschichtchromatographisch. Der Katalysator wird über eine ca. 1 cm hohe Schicht Celite abgenutscht. Sollte dabei das Filtrat braun gefärbt sein, so empfiehlt es sich, 5 ml gesättigte Natriumchloridlösung hinzuzufügen, 15 min zu rühren und anschließend nochmals über Celite abzunutschen. Das gelbliche Filtrat wird danach i.Vak. abgedampft und der Rückstand aus ungefähr 150 ml Toluol umgelöst. Es kristallisieren 1,8 g (57,9 % d.Th.) weiße, filzige Nadeln mit einem Schmp. von 228-230°C.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung ein weinroter Fleck mit $R_f \sim 0,45$.



2,862 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff

Gef. Molmasse: 311,1

1-(5-Amidino-2-indolyl)-2-(6-amidino-2-benzofuranyl) ethan-
dihydrochlorid (21b)

1,5 g (4,8 mmol) 21a werden in 150 ml trockenem Chloroform suspendiert. Nach Zusatz von 8 ml abs. Ethanol wird durch die Suspension bis zur Sättigung trockenes Chlorwasserstoffgas geleitet. Den bräunlichen Ansatz füllt man in eine 0,375 l Sektflasche und schüttelt mechanisch 10 Tage. Nach dieser Zeit zeigt das IR-Spektrum keine Nitrilbande mehr. Das Lösungsmittel wird bei niedriger Temperatur

i.Vak. entfernt und der Rückstand sofort in 80 ml mit Ammoniak gesättigtem abs. Ethanol gelöst. Man läßt nochmals 8 Tage schütteln, entfernt das Lösungsmittel i.Vak. und suspendiert in 5 ml 2n Salzsäure. Der Brei wird 15 min gerührt und dann über einen Hartfilter abgesaugt. Man löst in einer Mischung aus Wasser/Aceton 1+1, filtriert und versetzt das Filtrat mit soviel Aceton, daß das Diamidindihydrochlorid wieder ausfällt.

Nach dem Trocknen i.Vak. über Phosphorpentoxid bei Raumtemperatur erhält man 1,1 g (54,9 % d.Th.) schwach bräunlich gefärbtes Pulver mit einer Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,1 %.

16,38 mg Substanz 0,77 ml 0.1 N AgNO₃

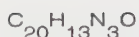
$C_{10}H_{21}Cl_2N_5O$	(418,32)	Ber. Cl = 16,95 %
		Gef. Cl = 16,65 %

1-(6-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl) ethan (22a)

2 g Pd(OH)₂/BaSO₄-Katalysator werden in einer 0,5 l Schüttelente in 200 ml Dimethylformamid 2 h bis zur Schwarzfärbung vorhydriert.

Nach Zusatz einer Lösung von 2 g (6,5 mmol) 18 in 100 ml Dimethylformamid wird unter Normaldruck hydriert, bis im DC kein fluoreszierendes Ausgangsprodukt mehr zu erkennen ist. Zur Entfernung des Katalysators nutsch man den Ansatz über eine 1 cm dicke Schicht von Celite ab. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. hinterbleibt ein gelblich braunes Pulver, welches aus 100 ml Chlorbenzol unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle umgelöst wird. Man erhält 1,35 g (67,5 % d.Th.) feine, weiße Nadeln, welche bei 242-244°C schmelzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung in der Wärme ein weinroter Fleck mit R_f ~ 0,45.



(311,35)

Ber. N = 13,5 %

Gef. N = 13,3 %

1-(6-Amidino-2-indolyl)-2-(5-amidino-2-benzofuranyl) ethan-
dihydrochlorid (22b)

1 g (3,2 mmol) 22a wird in 100 ml frisch destilliertem Nitrobenzol und 5 ml abs. Ethanol suspendiert. In die Suspension leitet man unter Feuchtigkeitsausschluß bis zur Sättigung trockenes Chlorwasserstoffgas ein, überführt den Ansatz in eine 0,375 l Sektflasche und läßt 12 Tage liegend schütteln. Nachdem im IR-Spektrum keine Nitrilbande mehr zu erkennen ist, wird der Ansatz mit 50 ml getrocknetem Ether versetzt, das ausgefallene Produkt über einen Hartfilter abgenutscht und mit getrocknetem Ether nachgewaschen, um letzte Nitrobenzolspuren zu entfernen. Das Diiminoether-dihydrochlorid wird sofort in 80 ml ammoniakgesättigtem abs. Ethanol gelöst und 8 Tage in einer 0,375 l Sektflasche geschüttelt. Danach destilliert man das Lösungsmittel bei einer Wasserbadtemperatur von ungefähr 40°C ab und teigt den Rückstand mit 10 ml 2n Salzsäure an. Man rührt 20 min, nutscht über einen Hartfilter ab und wäscht nach dem Trockensaugen zuerst mit viel Aceton und danach mit Ether nach, bis das Produkt trocken ist. Nach weiterem Trocknen i.Vak. bei Raumtemperatur über Phosphor-pentoxid erhält man 1 g (75,6 % d.Th.) hellbraunes Pulver, welches bei 245°C unter Zersetzung schmilzt und eine Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,5 % besitzt.

15,1 mg Substanz

0,73 ml 0.1N AgNO₃



(418,32)

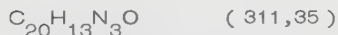
Ber. Cl = 16,95 %

Gef. Cl = 17,17 %

1-(6-Cyano-2-indolyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethan (23a)

2,5 g $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-BaSO}_4$ -Katalysator werden in einer 0,5 l Schüttelente in 100 ml Dimethylformamid ungefähr 2 h bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Nach Zugabe von 2,5 g (8,1 mmol) 19 in 150 ml Dimethylformamid hydriert man unter Normaldruck ca. 12 h, bis dünn-schichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen ist. Der Katalysator wird über eine Schicht Celite abgenutscht und das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Der hellbraune Rückstand wird in ungefähr 100 ml Toluol unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst, wobei man 1,3 g (51,6 % d.Th.) weiße, filzige Nadeln erhält, die bei 243 - 245°C schmelzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung ein weinroter Fleck mit $R_f \sim 0,45$.



2,629 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff

Gef. Molmasse: 313,0

1-(6-Amidino-2-indolyl)-2-(6-amidino-2-benzofuranyl) ethan-
dihydrochlorid (23b)

2 g (6,4 mmol) 23a werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 150 ml trockenem Chloroform suspendiert, mit 8 ml abs. Ethanol versetzt und 2 h trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Den Ansatz füllt man in eine 0,375 l Sektflasche und schüttelt liegend 10 Tage. Das IR-Spektrum einer Probe läßt nach dieser Zeit keine Nitrilbande mehr erkennen. Das Lösungsmittel wird bei möglichst tiefer Temperatur abdestilliert und der Rückstand sofort in 100 ml mit Ammoniak gesättigtem abs. Ethanol aufgenommen. Man überführt wieder in eine 0,2 l Sektflasche und läßt nochmals 8 Tage schütteln. Nach dem Abziehen

des Lösungsmittels i.Vak. bei einer Wasserbadtemperatur von ca. 40°C hinterbleibt ein beigefarbenes Pulver, welches mit 15 ml 2n Salzsäure angekeimt wird. Man rührt 15 min und saugt über einen Hartfilter ab.

Nach dem Nachwaschen mit Aceton und Ether sowie Trocknen i.Vak. über Phosphorpentoxid bei Raumtemperatur erhält man 1,9 g (71,1 % d.Th.) hellbeiges Pulvers mit einer Wasserlöslichkeit von ca. 0,1 %.

17,64 mg Substanz 0,64 ml 0.1 N AgNO₃

C₂₀H₂₁Cl₂N₅O (418,32) Ber. Cl = 16,95 %

Gef. Cl = 16,8 %

trans-1-(5-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuran-yl) ethylen (14a)

4 g (14 mmol) 7f und 2,65 g (16 mmol) Triethylphosphit werden in 15 ml Xylol gelöst und 4 h unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. hinterbleibt ein Öl, welches in 100 ml Methanol gelöst wird. Zu dieser Lösung gibt man die Mischung aus 2,38 g (14 mmol) 2c und 40 ml Dimethylformamid und läßt unter Stickstoff 15 ml 1m Natriummethylatlösung zutropfen. Danach wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und schließlich 80 ml Wasser zugegeben. Der entstandene Niederschlag wird abgenutscht und mit wenig Methanol und Ether nachgewaschen.

Nach dem Umlösen aus 100 ml Dimethylformamid/Methanol 1+1 erhält man 2,32 g (53,5 % d.Th.) gelbe Kristalle, welche bei 325-328°C unter Braunfärbung schmelzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich im langwelligem UV-Licht ein stark blau fluoreszierender Fleck mit R_f ~ 0,4 , der sich mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung grün-blau anfärben läßt.

C₂₀H₁₁N₃O (309,33) Ber. N = 13,58 %

Gef. N = 13,51 %

trans-1-(5-Amidino-2-indolyl)-2-(5-amidino-2-benzofuranyl)
ethylen-dihydrochlorid (14b)

1 g (3,2 mmol) 14a wird in 100 ml frisch destilliertem Nitrobenzol suspendiert. Nach Zusatz von 5 ml abs. Ethanol wird in die Suspension 2-3 h getrocknetes Chlorwasserstoffgas eingeleitet, wobei sich der Ansatz dunkelbraun verfärbt. Man überführt in eine 0,375 l Sektflasche und läßt 14 Tage lang liegend mechanisch schütteln. Nachdem im IR-Spektrum keine Nitrilbande mehr zu erkennen ist, wird der Ansatz mit 50 ml getrocknetem Ether versetzt und das ausgefallene Produkt über einen Hartfilter abgenutscht und mit getrocknetem Ether nachgewaschen. Das Diiminoether-dihydrochlorid wird sofort in 80 ml ammoniakgesättigtem abs. Ethanol gelöst und 8 Tage in einer 0,375 l Sektflasche geschüttelt. Danach destilliert man das Lösungsmittel i.Vak. bei einer Wasserbadtemperatur von ungefähr 40°C ab und teigt den Rückstand mit 15 ml 2n Salzsäure an. Man läßt 20 min rühren, nutscht über einen Hartfilter ab und wäscht zuerst mit viel Aceton und dann mit Ether nach, bis das Produkt trocken ist.

Nach weiterem Trocknen i.Vak. bei Raumtemperatur erhält man 1,02 g (76,75 % d.Th.) eines beige-grünen Pulvers, welches bei 330-335°C unter Zersetzung schmilzt und eine Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,5 % besitzt.

Im DC mit dem Fließmittel Isopropanol/Eisessig/Wasser 6+2+2 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein stark grün-blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,6$.

16,92 mg Substanz 0,81 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ (416,33)

Ber. Cl = 17,03 %

Gef. Cl = 16,9 %

trans-1-[5-(2-ImidazolinyI)-2-indolyl]-2-[5-(2-imidazolinyI)-
2-benzofuranyl] ethylen-dihydrochlorid (14c)

1 g (3,2 mmol) 14a wird in 40 ml Dimethylformamid und 15 ml Piperidin gelöst. Anschließend leitet man während 20 min Schwefelwasserstoffgas hindurch und läßt den Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die dunkelgrüne Lösung wird in 150 ml Wasser gegossen und der Niederschlag abgenutscht. Nach dem Trockensaugen erhitzt man das Produkt in 30 ml 70proz. Ethylendiaminlösung 1 h unter Rückfluß und gießt die noch warme Lösung in 150 ml Wasser ein. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit viel Wasser nachgewaschen und gut trocken gesaugt. Das Produkt wird in 10 ml 2n Salzsäure suspendiert, 15 min gerührt und über einen Hartfilter abgesaugt. Man wäscht zuerst mit viel Aceton und dann mit Ether nach, bis das Produkt trocken ist.

Nach weiterem Trocknen i.Vak. bei Raumtemperatur erhält man 1,07 g (71,3 % d.Th.) eines gelb-grünen Pulvers, welches bei 360°C noch nicht geschmolzen ist und eine Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,1 % besitzt.

Im DC mit dem Fließmittel Isopropanol/Eisessig/Wasser 6+2+2 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,2$.

18,58 mg Substanz 0,78 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ (468,38)

Ber. Cl = 15,15 %

Gef. Cl = 14,95 %

trans-1-(6-Cyano-2-indolyl)-2-(5-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (15a)

5,1 g (18 mmol) 7f und 3,3 g (20 mmol) Triethylphosphit werden in 20 ml Xylol unter Stickstoff 4 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. wird der ölige Rückstand und 3 g (18 mmol) 3c unter Erwärmen in 100 ml Methanol gelöst. In die auf Raumtemperatur erkaltete Lösung tropft man während 20 min unter Stickstoffatmosphäre 18 ml einer frisch bereiteten 1m Natrium-methylatlösung und läßt danach 4 h weiterrühren. Der grün-gelbe Niederschlag wird abgenutscht, mit wenig Methanol und Ether nachgewaschen und aus einer Mischung von Butyrolacton/Wasser/Methanol 1 + 1 + 1 umgelöst. Es fallen 3,05 g (55,3 % d.Th.) gelbe Kristalle an, die bei 302-305°C unter Schwarzfärbung schmelzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich im langwelligigen UV-Licht ein stark blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,45$, der sich mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung grün-blau anfärben läßt.

$C_{20}H_{11}N_3O$	(309,33)	Ber. N = 13,58 %
		Gef. N = 13,12 %

trans-1-(6-Amidino-2-indolyl)-2-(5-amidino-2-benzofuranyl) ethylen-dihydrochlorid (15b)

2 g (6,6 mmol) 15a werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 150 ml frisch destilliertem Nitrobenzol suspendiert, 10 ml abs. Ethanol hinzugegeben und 2-3 h trockenes Chlorwasserstoffgas hindurchgeleitet. Der braune Ansatz wird in eine 0,375 l Sektflasche überführt und 14 Tage liegend mechanisch geschüttelt. Nach dieser Zeit ist im IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr zu erkennen. Man fügt 100 ml getrockneten Ether zu der Suspension und nutscht den braunen Niederschlag über einen Hartfilter unter reichlichem Nachwaschen mit

getrocknetem Ether ab. Das Diiminoether-dihydrochlorid wird sofort in 100 ml mit Ammoniak gesättigtem abs. Ethanol überführt und 8 Tage geschüttelt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. bei einer Wasserbadtemperatur von ungefähr 40°C teigt man den Rückstand mit ca. 20 ml 2n Salzsäure an, rührt 15 min und saugt über einen Hartfilter ab. Man wäscht mit viel Aceton und Ether nach und trocknet i.Vak. bei Raumtemperatur über Phosphorpentoxid.

Die Ausbeute beträgt 1,95 g (71,15 % d.Th.). Das hellbraune Pulver schmilzt bei 346°C unter Zersetzung und besitzt eine Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,5 %.

Im DC mit dem Fließmittel Isopropanol/Eisessig/Wasser 6+2+2 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein grün-blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,6$.

14,98 mg Substanz 0,71 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ (416,33)

Ber. Cl = 17,03 %

Gef. Cl = 16,9 %

trans-1-[6-(2-Imidazoliny1)-2-indolyl] -2- [5-(2-imidazoliny1)-2-benzofuranyl] ethylen-dihydrochlorid (15c)

1 g (3,2 mmol) 15a wird in 30 ml Dimethylformamid und 15 ml Piperidin gelöst. Danach leitet man während 20 min Schwefelwasserstoffgas ein und läßt den Ansatz über Nacht stehen. Man gießt in 150 ml Wasser ein, nutscht den Niederschlag ab und erhitzt das noch feuchte, gelbe Produkt in 30 ml 70proz. Ethylendiaminlösung 1 h zum Sieden. Die warme Lösung wird in 150 ml Wasser gegossen, der Niederschlag abgenutscht und mit viel Wasser nachgewaschen. Das gut trockengesaugte Produkt wird in 15 ml 2n Salzsäure suspendiert, 15 min gerührt und dann abgenutscht. Man wäscht mit viel Aceton und Ether nach und trocknet das gelbe Pulver i.Vak. über P_2O_5 bei Raumtemperatur. Man erhält 0,95 g (63,5 % d.Th.) eines braun-gelben Pulvers, das bis

360°C nicht schmilzt und eine Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,1 % besitzt.

Im DC mit dem Fließmittel Isopropanol/Eisessig/Wasser 6+2+2 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,2$.

20,03 mg Substanz 0,84 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ (468,38)

Ber. Cl = 15,15 %

Gef. Cl = 14,9 %

trans-1-(5-Cyano-2-indolyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (24a)

4,25 g (18 mmol) 10f und 4,15 g (25 mmol) Triethylphosphit werden unter Stickstoff in 40 ml Xylol 5 h erhitzt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt und der ölige Rückstand in 150 ml Methanol aufgenommen. Anschließend löst man in dieser Mischung unter leichtem Erwärmen 3 g (18 mmol) 2c und läßt nach dem Erkalten unter Stickstoffbegasung 18 ml einer frisch bereiteten 1m Natriummethylatlösung hinzutropfen. Nach beendeter Zugabe läßt man noch 5 h bei Raumtemperatur rühren und nutsch den gelben Niederschlag unter Nachwaschen mit wenig Methanol und Ether ab. Nach dem Umlösen aus ungefähr 150 ml Dimethylformamid/Methanol 1+1 erhält man 3,35 g (60,1 % d.Th.) grün-gelbe Kristalle, die einen Schmp. von 321-324°C besitzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein stark blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,45$, der sich mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung grün-blau färbt.

$\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ (309,33)

Ber. N = 13,58 %

Gef. N = 13,20 %

trans-1-(5-Amidino-2-indolyl)-2-(6-amidino-2-benzofuranyl)
ethylen-dihydrochlorid (24b)

2 g (6,5 mmol) 24a werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 150 ml frisch destilliertem Nitrobenzol suspendiert, mit 10 ml abs. Ethanol versetzt und 2 h trockenes Chlorwasserstoffgas hindurchgeleitet. Der braune Ansatz wird in eine 0,375 l Sektflasche überführt und 14 Tage liegend mechanisch geschüttelt. Nach dieser Zeit ist im IR-Spektrum keine Nitrilbande mehr zu erkennen. Man fügt 100 ml getrockneten Ether hinzu und nutscht den Niederschlag über einen Hartfilter ab. Den braunen, schmierigen Imidoester suspendiert man in 100 ml Aceton, rührt 15 min und saugt danach wieder ab. Man überführt das Produkt sofort in 100 ml ammoniakgesättigtem abs. Ethanol und schüttelt weitere 8 Tage. Das Lösungsmittel wird im Vak. abgedampft, der gelbbraune Rückstand mit 20 ml 2n Salzsäure angeteigt und 15 min gerührt. Nach dem Abnutschen über einen Hartfilter wird der Filterkuchen in einer Mischung aus Wasser/Aceton 1+1 gelöst, filtriert und das Filtrat mit soviel Aceton versetzt, daß das Diamidinsalz wieder ausfällt. Nach dem Abnutschen und Trocknen i.Vak. über Phosphorpentoxid bei Raumtemperatur erhält man 1,45 g (53,6 % d.Th.) eines braun-gelben Pulvers mit einer Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,5 %. Im DC mit dem Fließmittel Isopropanol/Eisessig/Wasser 6+2+2 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein grün-blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,6$.

14,57 mg Substanz 0,70 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ (416,33)

Ber. Cl = 17,03 %

Gef. Cl = 17,09 %

trans-1-[5-(2-Imidazoliny1)-2-indolyl]-2-[6-(2-imidazoliny1)-2-benzofuranyl]ethylen-dihydrochlorid (24c)

1 g (3,2 mmol) 24a wird in 25 ml Dimethylformamid gelöst, mit 10 ml Piperidin versetzt und in die Lösung während 30 min Schwefelwasserstoffgas eingeleitet. Man läßt über Nacht stehen und gießt danach in 100 ml Wasser. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und der Filterkuchen in 30 ml 70proz. Ethylendiaminlösung 1 1/2 h zum Sieden erhitzt. Die noch warme Lösung wird wiederum in 100 ml Wasser gegeben, das ausgefallene Produkt über einen Hartfilter abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Die Base suspendiert man in 10 ml 2n Salzsäure, rührt 15 min und saugt über einen Hartfilter unter Nachwaschen mit viel Aceton und Ether ab. Nach dem Trocknen i.Vak. über Phosphorpentoxid bei Raumtemperatur erhält man 1,1 g (73,4 % d.Th.) gelb-braunes Pulver mit einer Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,5 %.

Im DC mit dem Fließmittel Isopropanol/Eisessig/Wasser 6+2+2 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,2$.

18,10 mg Substanz 0,76 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ (468,38)

Ber. Cl = 15,15 %

Gef. Cl = 14,95 %

trans-1-(6-Cyano-2-indolyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (25a)

5,65 g (24 mmol) 10f und 5 g (30 mmol) Triethylphosphit werden in 50 ml Xylol 5 h unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. verbleibt ein Öl, welches in 150 ml Methanol aufgenommen wird. Unter leichtem Erwärmen werden darin 4 g (24 mmol) 3c gelöst und zu der wieder auf Raumtemperatur abgekühlten Lösung unter Stickstoff 24 ml einer frisch bereiteten 1m

Natriummethylatlösung zugetropft. Danach läßt man 3 h bei Raumtemperatur weiterrühren und nutscht den gelben Niederschlag unter Nachwaschen mit wenig Methanol und Ether ab. Aus ungefähr 200 ml Xylol kristallisieren 3,5 g (47,2 % d.Th.) gelbe Nadeln, die einen Schmp. von 300-303°C besitzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich im langwelligeren UV-Licht ein kräftig blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,5$, der sich mit 4-Dimethylaminobenzaldehydlösung grün-blau färbt.

$C_{20}H_{11}N_3O$	(309,33)	Ber. N = 13,58 %
		Gef. N = 12,99 %

trans-1-(6-Amidino-2-indolyl)-2-(6-amidino-2-benzofuranyl)
ethylen-dihydrochlorid (25b)

Die Suspension von 2 g (6,5 mmol) 25a in 150 ml frisch destilliertem Nitrobenzol wird in einer Gaswaschflasche unter Feuchtigkeitsabschluß mit 10 ml abs. Ethanol versetzt. Anschließend leitet man 2 h lang getrocknetes Chlorwasserstoffgas ein und füllt den dunkelbraunen Ansatz in eine 0,375 l Sektflasche, die 14 Tage liegend geschüttelt wird. Nach dieser Zeit ist im IR-Spektrum keine Nitrilbande mehr sichtbar. Man fügt 100 ml getrockneten Ether hinzu und nutscht den braunen Niederschlag über einen Hartfilter ab, wobei mit getrocknetem Ether gut nachgewaschen wird. Danach wird das Diiminoether-dihydrochlorid sofort in 100 ml mit Ammoniak gesättigtem abs. Ethanol gelöst und nochmals 8 Tage liegend geschüttelt. Das Lösungsmittel wird bei möglichst niedriger Temperatur i.Vak. abdestilliert und der gelbbraune Rückstand in 20 ml 2n Salzsäure suspendiert. Man rührt 15 min, nutscht danach über einen Hartfilter ab und wäscht das Produkt mit viel Aceton und Ether.

Nach dem Trocknen i.Vak. über Phosphorpentoxid bei Raumtemperatur erhält man 2 g (73,9 % d.Th.) eines braunen Pulvers mit einer Wasserlöslichkeit von ca. 0,1 %.

Im DC mit dem Fließmittel Isopropanol/Eisessig/Wasser 6+2+2 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein grün-blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,6$.

12,61 mg Substanz 0,60 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ (416,33)

Ber. Cl = 17,03 %

Gef. Cl = 16,9 %

trans-1-[6-(2-Imidazoliny)-2-indolyl]-2-[6-(2-imidazoliny)-2-benzofuranyl]ethylen-dihydrochlorid (25c)

Man löst 1,5 g (4,8 mmol) 25a in 25 ml Dimethylformamid und fügt 10 ml Piperidin hinzu. Danach leitet man durch die Lösung 30 min lang Schwefelwasserstoffgas und läßt den Ansatz über Nacht verschlossen stehen. Die grüne Lösung wird in 150 ml Wasser gegossen und der gelbe Niederschlag abgenutscht. Der noch feuchte Filterkuchen wird in 50 ml 70 proz. Ethylendiaminlösung 1 1/2 h zum Sieden erhitzt und anschließend noch warm in 200 ml Wasser gegossen. Nach dem Abnutschen des ausgefallenen Produktes wäscht man mit viel Wasser neutral, suspendiert die Base in 15 ml 2n Salzsäure und rührt 15 min. Das Dihydrochlorid wird über einen Hartfilter abgesaugt und mit viel Aceton und Ether nachgewaschen.

Nach dem Trocknen i.Vak. über Phosphorpentoxid erhält man 1,45 g (64,45 % d.Th.) gelb gefärbtes Pulver, welches eine Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,5 % besitzt.

Im DC mit dem Fließmittel Isopropanol/Eisessig/Wasser 6+2+2 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein grün fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,2$.

11,53 mg Substanz 0,51 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ (468,38)

Ber. Cl = 15,15 %

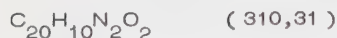
Gef. Cl = 15,8 %

2.6. 1,2-Bis (2-benzofuranyl) ethylene und -ethane

trans-1,2-Bis (5-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (26)⁹⁾

5 g (30 mmol) 7c und 13,6 g (30 mmol) 7e löst man unter Erwärmen in 100 ml Methanol. In die wieder auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung tropft man im Verlauf von 15 min unter Rühren 30 ml einer frisch bereiteten 1m Natriummethylatlösung. Nach 1 h nutscht man das gelbe Produkt ab und wäscht mit wenig Methanol und Ether nach. Nach dem Umlösen aus ungefähr 200 ml Dimethylformamid erhält man 7,6 g (81,6 % d.Th.) kräftig gelb gefärbte Kristalle vom Schmp. 346-349°C (Schmp. Lit.: 349-351°C).

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein stark blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,65$.

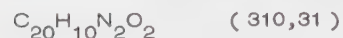


trans-1-(5-Cyano-2-benzofuranyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl)ethylen (27a)

1 g (6 mmol) 7c und 2,72 g (6 mmol) 10e werden unter Erwärmen in 30 ml Methanol gelöst. In die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung läßt man während 15 min 6 ml einer frisch bereiteten 1m Natriummethylatlösung zutropfen. Der entstandene gelbe Niederschlag wird noch 2 h gerührt, danach abgenutscht und mit wenig Methanol und Ether nachgewaschen.

Nach dem Trocknen bei 100°C löst man aus wenig DMF um und erhält 1,45 g (77,9 % d.Th.) gelbe Kristalle, die einen Schmp. von 302-305°C besitzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein stark fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,7$.



Ber. N = 9,03 %

Gef. N = 9,06 %

trans-1-(5-Amidino-2-benzofuranyl)-2-(6-amidino-2-benzofuranyl)
ethylen-dihydrochlorid (27b)

1,5 g (4,8 mmol) 27a werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 150 ml frisch destilliertem Nitrobenzol suspendiert, mit 6 ml abs. Ethanol versetzt und ca. 2-3 h getrocknetes Chlorwasserstoffgas einge-
leitet. Der Ansatz wird in eine 0,375 l Sektflasche überführt und 12 Tage lang liegend mechanisch geschüttelt. Nach dieser Zeit ist im IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr zu erkennen. Man fügt 100 ml getrockneten Ether hinzu und nutsch das ausgefallende Produkt über einen Hartfilter ab. Nachdem mit viel getrocknetem Ether letzte Nitrobenzolsuren ausgewaschen wurden, überführt man sofort in 100 ml mit Ammoniak gesättigtem abs. Ethanol und läßt nochmals 8 Tage liegend schütteln. Das Lösungsmittel wird bei möglichst tiefer Wasserbadtemperatur i.Vak. entfernt und der gelbe Rückstand mit 25 ml 2n Salzsäure angeteigt. Man rührt 15 min und saugt dann über einen Hartfilter ab. Nach dem Nachwaschen mit viel Aceton und Ether trocknet man bei Raumtemperatur i.Vak. über Phosphorpentoxid und erhält 1,4 g (69,9 % d.Th.) gelbes Pulver, welches eine Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,05 % besitzt.

Im DC mit dem Fließmittel Isopropanol/Eisessig/Wasser 6+2+2 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein stark blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,6$.

7,31 mg Substanz 0,35 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (417,31)

Ber. Cl = 17,0 %

Gef. Cl = 16,9 %

trans-1-[5-(2-Imidazoliny)-2-benzofuranyl]-2-[6-(2-imidazoliny)-2-benzofuranyl] ethylen-dihydrochlorid (27c)

1,5 g (4,8 mmol) 27a werden unter Erwärmen in 150 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zusatz von 20 ml Piperidin leitet man 1 h bei 60°C Schwefelwasserstoffgas durch die Lösung. Der grünliche Ansatz wird über Nacht stengelassen und danach in 500 ml Wasser eingegossen. Das orange Produkt wird abgenutscht, mit Wasser nachgewaschen und noch feucht in 150 ml 70proz. Ethylendiaminlösung 2 h zum Sieden erhitzt. Die noch warme Lösung gießt man in 250 ml Wasser und saugt den Niederschlag ab. Nachdem man gründlich mit Wasser neutral gewaschen hat, suspendiert man in 15 ml 2n Salzsäure und rührt den Brei 15 min. Das Dihydrochlorid wird über einen Hartfilter abgenutscht, mit viel Aceton und Ether nachgewaschen und i.Vak. bei Raumtemperatur über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhält 1,6 g (71,0 % d. Th.) gelbes Pulver, welches eine Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,1 % besitzt.

Im DC mit dem Fließmittel Isopropanol/Eisessig/Wasser 6+2+2 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein stark blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \approx 0,2$.

11,07 mg Substanz 0,49 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$	(469,37)	Ber. Cl = 15,1 %
		Gef. Cl = 15,8 %

trans-1,2-Bis (6-cyano-2-benzofuranyl) ethylen (28a)

2 g (12 mmol) 10c und 5,3 g (12 mmol) 10e werden unter leichtem Erwärmen in 60 ml Methanol gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur tropft man innerhalb von 15 min 12 ml einer frisch bereiteten 1m Natriummethylatlösung hinzu. Der gelbe Niederschlag wird noch 2 h gerührt, danach abgenutscht und mit wenig Methanol und

Ether nachgewaschen. Nach dem Umlösen aus wenig Dimethylformamid kristallisieren 3,23 g (86,9 % d.Th.) kräftig gelb gefärbte Nadeln, die einen Schmp. von 325-328^oC besitzen.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein stark blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,65$.

$C_{20}H_{10}N_2O_2$	(310,31)	Ber. N = 9,03 %
		Gef. N = 8,89 %

trans-1,2-Bis (6-amidino-2-benzofuranyl) ethylen-dihydrochlorid (28b)

1 g (3,2 mmol) 28a wird in 100 ml frisch destilliertem Nitrobenzol suspendiert, mit 4 ml abs. Ethanol versetzt und in die Suspension bis zur Sättigung getrockneter Chlorwasserstoff eingeleitet. Anschließend schüttelt man in einer 0,375 l Sektflasche 12 Tage. Im IR-Spektrum einer Probe ist nach dieser Zeit keine Nitrilbande mehr sichtbar. Man fügt 100 ml getrockneten Ether zu dem Ansatz und nutscht den Niederschlag über einen Hartfilter unter wiederholtem Nachwaschen mit getrocknetem Ether ab. Man überführt sofort in 100 ml mit Ammoniak gesättigtem abs. Ethanol und läßt nochmals 7 Tage liegend schütteln. Das Lösungsmittel wird i.Vak. bei einer Wasserbadtemperatur von ungefähr 40^oC eingedampft, der gelbe Rückstand in 20 ml 2n Salzsäure suspendiert und 15 min gerührt. Anschließend saugt man das Produkt über einen Hartfilter ab und wäscht mit viel Aceton und Ether nach. Nach dem Trocknen i.Vak. bei Raumtemperatur über Phosphorpentoxid erhält man 0,95 g (71,1 % d.Th.) orange-gelbes Pulver, welches eine Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,1 % besitzt.

Im DC mit dem Fließmittel Isopropanol/Eisessig/Wasser 6+2+2 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein stark blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,6$.

22,17 mg Substanz 1,07 ml 0.1 N AgNO₃

C₂₀H₁₈Cl₂N₄O₂ (417,31) Ber. Cl = 17,0 %
 Gef. Cl = 17,17 %

trans-1,2-Bis [6-(2-imidazoliny1)-2-benzofuranyl] ethylen-
dihydrochlorid (28c)

1,5 g (4,8 mmol) 28a werden heiß in 150 ml Dimethylformamid gelöst, mit 20 ml Piperidin versetzt und 1 h bei 60°C Schwefelwasserstoffgas eingeleitet. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen und danach in 400 ml Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mit Wasser nachgewaschen und in 150 ml 70proz. Ethylendiaminlösung 2 h zum Sieden erhitzt. Die noch warme Lösung gießt man in 250 ml Wasser, saugt den entstandenen Niederschlag ab und wäscht mit viel Wasser neutral. Der Filterkuchen wird mit 20 ml 2n Salzsäure angeteigt, 15 min gerührt und über einen Hartfilter abgenutscht. Nach dem Nachwaschen mit viel Aceton und Ether trocknet man bei Raumtemperatur i.Vak. über Phosphorpentoxid und erhält 1,6 g (71 % d.Th.) gelbes Pulver mit einer Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,2 %.

Im DC mit dem Fließmittel Isopropanol/Eisessig/Wasser 6+2+2 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein stark blau fluoreszierender Fleck mit R_f ~ 0,2 .

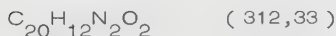
9,69 mg Substanz 0,42 ml 0.1 N AgNO₃

C₂₄H₂₂Cl₂N₄O₂ (469,37) Ber. Cl = 15,1 %
 Gef. Cl = 15,5 %

1-(5-Cyano-2-benzofuranyl)-2-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethan (29a)

3 g $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ -Katalysator werden in einer Schüttelente in 100 ml Dimethylformamid bis zur Schwarzfärbung ca. 2 h vorhydriert. Nach Zugabe der heißen Lösung von 3 g (10 mmol) 27a in 250 ml Dimethylformamid wird die anfangs noch warme Lösung bei Normaldruck 12 h hydriert, bis im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen ist. Nach dem Abnutschen des Katalysators über eine etwa 1 cm hohe Schicht Celite wird die Lösung i.Vak. eingedampft. Den hellbeigen Rückstand löst man aus ungefähr 60 ml Chlorbenzol unter Zusatz von Aktivkohle um und erhält 1,8 g (57,7 % d.Th.) weißes Kristallpulver, welches bei $240\text{--}242^\circ\text{C}$ schmilzt.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung ein schwacher Fleck mit $R_f \sim 0,5$.



2,920 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff

Gef. Molmasse: 310,6

1-(5-Amidino-2-benzofuranyl)-2-(6-amidino-2-benzofuranyl) ethan-dihydrochlorid (29b)

Unter Feuchtigkeitsausschluß suspendiert man in einer Gaswaschflasche 2 g (6,4 mmol) 29a in 50 ml frisch destilliertem Nitrobenzol und 4 ml abs. Ethanol und leitet in diese Suspension 2 h lang getrocknetes Chlorwasserstoffgas ein. Man füllt in eine 0,2 l Sektflasche und schüttelt liegend 10 Tage. Nachdem im IR-Spektrum keine Nitrilbande mehr zu erkennen ist, wird der Ansatz mit 50 ml getrocknetem Ether verdünnt und der Niederschlag über einen Hartfilter abgesaugt. Man wäscht mit viel getrocknetem Ether nach, um letzte Nitrobenzolsuren zu entfernen und überführt sofort in 100 ml mit Ammoniak gesättigtem abs.

Ethanol. Nach 8 tägigem Schütteln wird das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und der fast weiße Rückstand in 30 ml 2n Salzsäure suspendiert. Man läßt 15 min rühren und nutscht dann das hellbeige Produkt über einen Hartfilter ab, wobei man mit reichlich Aceton und Ether nachwäscht.

Nach dem Trocknen über Phosphorpentoxid i.Vak. bei Raumtemperatur erhält man 1,95 g (72,66 % d.Th.) beige-weißes Pulver mit einer Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,1 %.

9,35 mg Substanz 0,45 ml 0.1 N AgNO₃

C₂₀H₂₀Cl₂N₄O₂ (419,33)

Ber. Cl = 16,93 %

Gef. Cl = 16,95 %

1,2-Bis-(6-cyano-2-benzofuranyl) ethan (30a)

In einer 0,5 l Schüttelente werden 2,5 g Pd(OH)₂/BaSO₄-Katalysator in 100 ml Dimethylformamid 2 h bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Nach Zugabe der heißen Lösung von 2,5 g (8 mmol) 28a in 250 ml DMF wird die noch warme Lösung bei Normaldruck ungefähr 12 h hydriert, bis im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen ist. Der Katalysator wird über eine ca. 1 cm hohe Schicht Celite abgenutscht und das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen. Der hellgelbe Rückstand wird aus ungefähr 50 ml Chlorbenzol unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhält 1,2 g (48 % d.Th.) fast weiße Kristalle mit einem Schmp. von 272-274^oC.

Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein schwacher Fleck mit R_f ~ 0,5 .

C₂₀H₁₂N₂O₂ (312,33)

2,567 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff

Gef. Molmasse: 316,9

1,2-Bis (6-amidino-2-benzofuranyl) ethan-dihydrochlorid (30b)

In einer Gaswaschflasche werden unter Feuchtigkeitsausschluß 2 g (6,4 mmol) 30a in 100 ml Nitrobenzol suspendiert, 10 ml abs. Ethanol hinzugefügt und bis zur Sättigung trockenes Chlorwasserstoffgas hindurchgeleitet. Die Suspension wird in eine 0,2 l Sektflasche gefüllt und 10 Tage liegend geschüttelt. Im IR-Spektrum ist nach dieser Zeit keine Nitrilbande mehr sichtbar. Man verdünnt mit 50 ml getrocknetem Ether, nutsch den gelben Niederschlag über einen Hartfilter ab und wäscht mit reichlich getrocknetem Ether nach. Danach überführt man sofort in 80 ml mit Ammoniak gesättigtem abs. Ethanol und läßt in einer 0,2 l Sektflasche 8 Tage schütteln. Das Lösungsmittel wird bei einer Wasserbadtemperatur von ca. 40°C i.Vak. entfernt, der Rückstand in 25 ml 2n Salzsäure suspendiert und 15 min gerührt. Das breiige Produkt wird über einen Hartfilter abgesaugt und mit viel Aceton und Ether nachgewaschen.

Nach Trocknen i.Vak. bei Raumtemperatur über Phosphorpentoxid erhält man 1,95 g (72,65 % d.Th.) beiges Pulver mit einer Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,1 %.

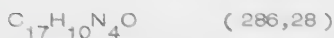
10,29 mg Substanz 0,49 ml 0.1 N AgNO₃

$C_{20}H_{20}Cl_2N_4O_2$	(419,33)	Ber. Cl = 16,93 %
		Gef. Cl = 16,8 %

2.7. Anilide der 2-Indol- und 2-Benzofurancarbonsäure

6-Cyano-2-indolcarbonsäure-4-cyanoanilid (32a)

4 g (22 mmol) 6-Cyano-2-indolcarbonsäure³¹⁾ und 35 ml frisch destilliertes Acetylchlorid werden gut vermischt. Dazu fügt man unter Eisbadkühlung portionsweise 4,65 g (22 mmol) Phosphorpentachlorid hinzu. Nach beendeter Zugabe erwärmt man langsam auf ca. 35°C und läßt 4 h bei dieser Temperatur rühren. Das Lösungsmittel wird i. Vak. bei 50-60°C abdestilliert, der Rückstand dreimal in je 50 ml Benzol aufgenommen und dieses ebenfalls abdestilliert. Das Säurechlorid wird in 200 ml heißem Benzol gelöst, mit Aktivkohle aufgeköcht und filtriert. In diese Lösung läßt man unter Rühren eine Lösung von 2,91 g (22 mmol) 4-Cyanoanilin in 100 ml Benzol einfließen und erhitzt 2 min zum Sieden. Man läßt über Nacht stehen, nutsch den entstandenen Niederschlag ab und wäscht mit viel Benzol nach. Nach dem Trocknen bei 100°C löst man aus ungefähr 50 ml Nitrobenzol unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle um, wobei 3,7 g (58,7 % d.Th.) fast weiße, filzige Nadeln anfallen, welche ab 346°C schwach sintern, bei 360°C aber noch nicht geschmolzen sind. Im DC mit dem Fließmittel Chloroform/Aceton 19+1 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein schwach blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \approx 0,65$.



2,20 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff

Gef. Molmasse: 285,7

6-Amidino-2-indolcarbonsäure-4-amidinoanilid-dihydrochlorid (32b)

2 g (7 mmol) 32a werden in einer Gaswaschflasche in 150 ml frisch destilliertem Nitrobenzol und 10 ml abs. Ethanol suspendiert. Anschließend leitet man in diese Suspension 2 h lang durch eine Glasfritte unter Feuchtigkeitsausschluß getrocknetes Chlorwasserstoffgas ein. Der Ansatz wird in eine 0,375 l Sektflasche gefüllt und 14 Tage liegend mechanisch geschüttelt. Im IR-Spektrum einer Probe ist nach dieser Zeit keine Nitrilbande mehr sichtbar. Man fügt 100 ml getrockneten Ether hinzu, nutscht das ausgefallene Produkt über einen Hartfilter ab und wäscht mit getrocknetem Ether nach. Der Iminoether wird sofort in 80 ml mit trockenem Ammoniak gesättigtem abs. Ethanol aufgenommen und nochmals 8 Tage in einer 0,375 l Sektflasche liegend geschüttelt. Danach destilliert man das Lösungsmittel i.Vak. bei einer Wasserbadtemperatur von etwa 40°C ab. Der Rückstand wird mit 20 ml 2n Salzsäure angeteigt, 15 min gerührt und dann über einen Hartfilter abgenutscht. Nach dem Trockensaugen wäscht man zuerst mit viel Aceton und dann mit Ether nach.

Nach Trocknen i.Vak. bei Raumtemperatur über Phosphorpentoxid erhält man 2,1 g (77,7 % d.Th.) eines hellbeigen Pulvers, welches bei 360°C noch nicht schmilzt und eine Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,1 % besitzt.

8,12 mg Substanz 0,42 ml 0.1 N AgNO₃

C₁₇H₁₈Cl₂N₆O (393,28)

Ber. Cl = 18,0 %

Gef. Cl = 18,5 %

6-(2-ImidazolinyI)-2-indolcarbonsäure-4-(2-imidazolinyI)anilid-
dihydrochlorid (32c)

1 g (3,5 mmol) 32a wird in 70 ml Dimethylformamid gelöst und 15 ml Piperidin hinzugefügt. Dann wird 30 min lang Schwefelwasserstoffgas eingeleitet, wobei sich der Ansatz erwärmt und grünlich färbt. Man läßt über Nacht stehen, gießt danach in 400 ml Wasser und saugt das ausgefallene Thioamid unter Nachwaschen mit Wasser ab. Anschließend wird das noch feuchte Produkt in 40 ml 70proz. Ethylendiaminlösung 1 1/2 h unter Rückfluß erhitzt. Die noch warme Lösung wird in 200 ml Wasser gegossen, die hellgelbe Fällung abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Die Base wird mit 15 ml 2n Salzsäure angeteigt, 20 min gerührt und dann über einen Hartfilter abgenutscht. Man wäscht zuerst mit Aceton und dann mit Ether nach, bis das hellbeige Produkt trocken ist.

Nach weiterem Trocknen i.Vak. über Phosphorpentoxid bei Raumtemperatur erhält man 1,15 g (73,7 % d.Th.) eines hellbeigen Pulvers, welches eine Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,1 % besitzt.

15,01 mg Substanz 0,67 ml 0.1 N AgNO₃

C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ O	(445,36)	Ber. Cl = 15,9 %
		Gef. Cl = 15,9 %

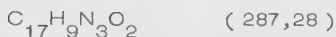
5-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-4-cyanoanilid (33a)

4 g (= 20 mmol) 4 werden mit 50 ml frisch destilliertem Thionylchlorid unter Zusatz von 5 Tropfen Dimethylformamid 1 h unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird anschließend i.Vak. abdestilliert, der Rückstand zweimal in je 50 ml Benzol aufgenommen und dieses ebenfalls überdestilliert, um letzte Reste an Thionylchlorid zu entfernen. Den Rückstand löst man in 100 ml heißem Benzol, kocht mit Aktivkohle auf und filtriert. In diese Lö-

sung läßt man unter Rühren die Mischung aus 2,64 g (20 mmol) 4-Cyanoanilin und 100 ml Benzol einfließen und erhitzt 2 min zum Sieden. Man läßt über Nacht stehen und nutscht den entstandenen Niederschlag ab, wobei gründlich mit Benzol nachgewaschen wird.

Nach dem Trocknen bei 100°C erhält man ein hellgelbes Pulver. Beim Umlösen aus ungefähr 150 ml Chlorbenzol unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle fallen 3,55 g (61,8 %) schwach gelbfarbene Kristalle an, welche bei 259,5 - 263°C schmelzen.

Im DC mit dem Fließmittel Chloroform/Aceton 19+1 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein schwach blau fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,8$.



2,436 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff

Gef. Molmasse: 286,6

5-Amidino-2-benzofurancarbonsäure-4-amidinoanilid-dihydrochlorid (33b)

2 g (7 mmol) 33a werden in einer Mischung aus 100 ml trockenem Chloroform und 10 ml abs. Ethanol suspendiert. In die Suspension leitet man unter Feuchtigkeitsausschluß bis zur Sättigung trockenes Chlorwasserstoffgas ein, überführt den Ansatz in eine 0,375 l Sektflasche und läßt 10 Tage liegend mechanisch schütteln. Nachdem die IR-Analyse einer i.Vak. zur Trockene eingeengten Probe keine Nitrilbande mehr zeigt, wird das ausgefallene Diiminoether-dihydrochlorid über einen Hartfilter abgenutscht, mit getrocknetem Ether gut ausgewaschen und sofort in 80 ml mit trockenem Ammoniak gesättigtem abs. Ethanol aufgenommen. Die Lösung wird nochmals eine Woche in einer 0,375 l Sektflasche geschüttelt. Danach destilliert man das Lösungsmittel i.Vak. bei einer Wasserbadtemperatur von ca. 40°C ab. Der Rückstand wird mit 25 ml 2n Salzsäure angeteigt, 20 min gerührt und

über einen Hartfilter abgenutscht. Nach dem Trockensaugen wäscht man zuerst mit viel Aceton und dann mit Ether nach.

Nach Trocknen i.Vak. bei Raumtemperatur über Phosphorpentoxid erhält man 2,2 g (79,7 % d.Th.) beiges Pulver, welches bei 328° C unter Zersetzung schmilzt und eine Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,1 % besitzt.

9,99 mg Substanz 0,5 ml 0.1 N AgNO₃

$C_{17}H_{17}ClN_2O_2$ (394,3) Ber. Cl = 18,0 %
Gef. Cl = 17,6 %

5-(2-ImidazolinyI)-2-benzofurancarbonsäure-4-(2-imidazolinyI)
anilid-dihydrochlorid (33c)

1 g (3,5 mmol) 33a wird in 40 ml Dimethylformamid und 15 ml Piperidin gelöst. Danach leitet man während 30 min Schwefelwasserstoffgas ein und läßt den Ansatz über Nacht stehen. Man gießt in 200 ml Wasser ein, nutscht den Niederschlag unter gründlichem Nachwaschen mit Wasser ab und erhitzt das noch feuchte, hellgelbe Produkt in 30 ml 70proz. Ethylendiaminlösung 1 1/2 h zum Sieden. Die warme Lösung wird in 200 ml Wasser gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt und mit viel Wasser schwefelwasserstofffrei gewaschen. Die Base wird in 10 ml 2n Salzsäure suspendiert, 20 min gerührt und dann über einen Hartfilter abgenutscht. Man saugt zuerst ziemlich trocken und wäscht dann noch mit Aceton und Ether nach.

Nach dem Trocknen i.Vak. über Phosphorpentoxid bei Raumtemperatur erhält man 1,1 g (70,4 % d.Th.) gelblich weißes Pulver mit einer Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,1 %.

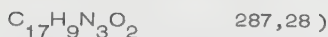
22,21 mg Substanz 1,03 ml 0.1 N AgNO₃

$C_{21}H_{21}Cl_2N_2O_2$ (446,34) Ber. Cl = 15,9 %
Gef. Cl = 16,4 %

6-Cyano-2-benzofurancarbonsäure-4-cyanoanilid (34a)

5,6 g (30 mmol) 9 werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 50 ml frisch destilliertem Thionylchlorid und 5 Tr. Dimethylformamid ungefähr 1 h zum Sieden erhitzt, bis keine Trübung mehr vorhanden ist. Das Lösungsmittel wird anschließend i.Vak. abgezogen, der Rückstand zweimal in je 50 ml Benzol suspendiert und dieses ebenfalls wieder abdestilliert. Das Säurechlorid wird unter Erwärmen in 200 ml Benzol gelöst und die Lösung nach Zugabe einer Spatelspitze Aktivkohle heiß filtriert. In das Filtrat läßt man unter Rühren die Lösung von 4 g (30 mmol) 4-Cyanoanilin in 100 ml Benzol eintropfen. Man erhitzt kurz zum Sieden und läßt dann über Nacht stehen. Der gelbe Niederschlag wird abgenutscht, mit Benzol nachgewaschen und aus ungefähr 300 ml Chlorbenzol umgelöst. Es kristallisieren 6 g (69,6 % d.Th.) gelbe Nadeln mit einem Schmp. von 291-293°C.

Im DC mit dem Fließmittel Chloroform/Aceton 19+1 zeigt sich im langwelligen UV-Licht ein schwach fluoreszierender Fleck mit $R_f \sim 0,75$.



2,051 mg Substanz in 1 ml Tetramethylharnstoff

Gef. Molmasse: 288,9

6-Amidino-2-benzofurancarbonsäure-4-amidinoanilid-dihydrochlorid (34b)

2 g (7 mmol) 34a werden in einer Gaswaschflasche unter Feuchtigkeitsausschluß in 100 ml frisch destilliertem Nitrobenzol suspendiert, mit 6 ml abs. Ethanol versetzt und bis zur Sättigung trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Der Ansatz wird in eine 0,375 l Sektflasche gefüllt und 10 Tage liegend geschüttelt. Nach dieser Zeit ist im IR-Spektrum keine Nitrilbande mehr zu erkennen. Man fügt 50 ml getrockneten Ether zu der Suspension und nutscht den Niederschlag über einen Hartfilter ab. Man wäscht mit trockenem Ether die letzten Nitrobenzol-

spuren aus und überführt sofort in 80 ml mit Ammoniak gesättigtem abs. Ethanol. Die Lösung wird nochmals 8 Tage geschüttelt, das Lösungsmittel bei einer Wasserbadtemperatur von ca. 40°C abdestilliert und der weiße Rückstand in 20 ml 2n Salzsäure suspendiert. Man rührt 15 min, saugt über einen Hartfilter ab und wäscht mit Aceton und Ether nach.

Nach dem Trocknen i.Vak. bei Raumtemperatur über Phosphorpentoxid erhält man 2,1 g (76,1 % d.Th.) weißes Pulver, welches eine Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,5 % besitzt.

10,66 mg Substanz 0,55 ml 0.1 N AgNO₃

C₁₇H₁₇Cl₂N₅O₂ (394,3)

Ber. Cl = 18,1 %

Gef. Cl = 18,5 %

6-(2-ImidazolinyI)-2-benzofurancarbonsäure-4-(2-imidazolinyI)
anilid-dihydrochlorid (34c)

Man löst 2 g (7 mmol) 34a in 50 ml Dimethylformamid, fügt 20 ml Piperidin hinzu und leitet 20 min Schwefelwasserstoffgas durch die Lösung. Nach 12 h gießt man den Ansatz in 200 ml Wasser, nutscht das ausgefallene gelbe Thioamid ab und wäscht mit Wasser gründlich nach. Der Filterkuchen wird noch feucht in 40 ml 70proz. Ethylendiaminlösung 1 1/2 h zum Sieden erhitzt. Die noch warme Lösung wird in 150 ml Wasser gegossen und der Niederschlag über einen Hartfilter abgesaugt. Nach dem Neutralwaschen mit viel Wasser teigt man mit 20 ml 2n Salzsäure an, rührt 15 min und nutscht das Dihydrochlorid über einen Hartfilter ab. Man wäscht mit viel Aceton und Ether nach und trocknet i.Vak. bei Raumtemperatur über Phosphorpentoxid. Man erhält 2,2 g (70,4 % d.Th.) weißes Pulver mit einer Wasserlöslichkeit von ungefähr 0,5 %.

24,93 mg Substanz 1,15 ml 0.1 N AgNO₃

C₂₁H₂₁Cl₂N₅O₂ (446,34)

Ber. Cl = 15,9 %

Gef. Cl = 16,3 %

2.8. Versuche zur Darstellung von 1,2-Bis (2-indolyl) ethylen

Versuche zur Darstellung von 6-Cyano-2-chlormethylindol

Ausgangs- produkt	Reagenz	Lösungsmittel	Ergebnis	Lite- ratur
3b	Thionylchlorid/ Pyridin	Ether, Benzol, Chloroform	sofortige Rot- färbung	74)
	Phosphorpenta- chlorid	Benzol, Acetyl- chlorid	sofortige Rot- färbung	74)
	Triphenylphos- phin/Chloroform	Chloroform	nach längerer Zeit Rotfärbung, öliger Rückstand	63)

Versuche zur Darstellung von 1,2-Bis(6-cyano-2-indolyl) ethylen

Nr. od.Lit. des Ausgangs- produktes	Reagenz	Lösungsmittel	Ergebnis	Lite- ratur
3c	$\text{TiCl}_3/\text{LiAlH}_4$	Tetrahydrofuran trocken	viele blau,grün und rot fluores- zierende Flek- ken, kein End- produkt	64)
	Tris(dimethyl) aminophosphin	Tetrahydrofuran trocken	keine Umsetzung zum Epoxid	65)
	a) Diphenylphos- phit 4-Methoxy- anilin b) K-tert.butyl- lat	Ethanol THF trocken	a) Ausbeute 70,65 % b) keine Bildung des Carb- an ions	66)
- 32)	a) Fumarsäure- diethylester 1/2 mol Naethylat 1 mol b) Zn	Ethanol 70proz. Eisessig	viele fluores- zierende Flek- ken, kein End- produkt	69)
35a	thermische Zer- setzung	--	kein Endprodukt	70)

6-Cyano-2-indolaldazin (35a)

1,6 g (9,4 mmol) 3c und 0,6 g (5,1 mmol) Hydrazinsulfat werden in einem 50 ml Dreihalskolben in 15 ml Ether suspendiert und solange mit konz. Ammoniak versetzt, bis kein weiterer gelber Niederschlag mehr ausfällt. Der Ansatz wird auf ca. 40°C erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur gehalten. Danach nutscht man den Niederschlag ab, wäscht mit wenig Wasser nach und trocknet bei 80°C. Nach dem Umlösen aus ungefähr 50 ml Dimethylformamid/Methanol 1+1 erhält man 1,2 g (75,9 % d.Th.) kräftig gelb gefärbte Kristalle, welche sich bei 275°C braun färben und ab 284°C unter Zersetzung schmelzen. Im DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 9+1 zeigt sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein dunkler Fleck mit $R_f \sim 0,65$.

$C_{10}H_{12}N_6$ (336,36)

Ber. N = 24,9 %

Gef. N = 24,18 %

3,3 mg Substanz in 1 ml DMF

Gef. Molmasse: 347,4

6-Amidino-2-indolaldazin-dihydrochlorid (35b)

0,7 g (2,1 mmol) 35a werden unter Feuchtigkeitsausschluß in einer Gaswaschflasche in 60 ml Chloroform suspendiert, mit 3,5 ml abs. Ethanol versetzt und ca. 2 h trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Der dunkelbraune Ansatz wird in einer 0,2 l Sektflasche 10 Tage liegend geschüttelt. Nach dieser Zeit ist im IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr sichtbar. Das Lösungsmittel wird bei möglichst niedriger Wasserbadtemperatur i.Vak. abdestilliert und der braune Rückstand sofort in 60 ml mit Ammoniak gesättigtem Ethanol gelöst und nochmals 8 Tage geschüttelt. Die braune Lösung wird i.Vak. bei einer Wasserbadtemperatur von ca. 40°C eingeeengt und der Rück-

stand mit ungefähr 7 ml 2n Salzsäure angeteigt. Man rührt 15 min, nutschts über einen Hartfilter ab und löst das Dihydrochlorid in einer Mischung aus Wasser/Aceton 1+1 auf. Danach fällt man durch Zugabe von viel Aceton das Salz wieder aus.

Nach dem Trocknen i.Vak. bei Raumtemperatur über Phosphorpentoxid erhält man 0,6 g (84,5 % d.Th.) braunes Pulver mit einer Wasserlöslichkeit von ungefähr 1 %.

14,1 mg Substanz 0,63 ml 0.1 N AgNO_3

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_8$	(443,34)	Ber. Cl = 16,0 %
		Gef. Cl = 15,9 %

2.9. Verzeichnis der zusätzlichen Elementaranalysen

Nr. der Ver- bindung	Summenformel	Molmasse	Ber.			Gef.		
			C	H	N	C	H	N
1b	C_9H_8BrNO	226,07	47,81	3,57	-	47,7	3,24	-
1c	C_9H_6BrNO	224,04	48,25	2,7	-	48,17	2,65	-
2a	$C_{12}H_{10}N_2O_2$	214,2	-	-	13,08	-	-	13,11
2b	$C_{10}H_8N_2O$	172,18	-	-	16,27	-	-	16,05
2c	$C_{10}H_6N_2O$	170,17	-	-	16,46	-	-	15,99
3a	$C_{12}H_{10}N_2O_2$	214,22	-	-	13,08	-	-	12,99
3b	$C_{10}H_8N_2O$	172,18	-	-	16,27	-	-	16,13
3c	$C_{10}H_6N_2O$	170,17	-	-	16,46	-	-	16,48
6	$C_{11}H_9BrO_3$	269,1	49,1	3,37	-	48,7	3,25	-
7a	$C_{12}H_9NO_3$	215,2	66,97	4,22	-	66,85	4,12	-
7b	$C_{10}H_7NO_2$	173,17	69,36	4,07	-	69,19	3,94	-
7c	$C_{10}H_5NO_2$	171,15	70,18	2,94	-	70,16	2,89	-
7f	$C_{10}H_6NO$	283,07	42,43	2,14	-	42,88	1,95	-
8c	$C_8H_5NO_2$	147,13	65,31	3,43	-	65,13	3,31	-
9	$C_{10}H_5NO_3$	187,16	64,18	2,69	-	64,02	2,56	-

Forts.

Nr. der Ver- bindung	Summenformel	Molmasse	Ber.			Gef.		
			C	H	N	C	H	N
10a	$C_{12}H_9NO_3$	215,21	66,97	4,22	-	66,96	4,11	-
10b	$C_{10}H_7NO_2$	173,16	69,36	4,07	-	69,14	3,98	-
10c	$C_{10}H_5NO_2$	171,15	70,18	2,94	-	70,02	2,8	-
10d	$C_{10}H_6ClNO$	191,62	62,68	3,15	-	62,62	2,86	-
10f	$C_{10}H_6BrNO$	236,07	50,88	2,56	-	51,09	2,39	-
16	$C_{20}H_{11}N_3O$	309,33	-	-	13,58	-	-	13,26
17	$C_{20}H_{11}N_3O$	309,33	-	-	13,58	-	-	13,42
18	$C_{20}H_{11}N_3O$	309,33	-	-	13,58	-	-	13,52
19	$C_{20}H_{11}N_3O$	309,33	-	-	13,58	-	-	13,43
21a	$C_{20}H_{13}N_3O$	311,35	-	-	13,5	-	-	13,54
23a	$C_{20}H_{13}N_3O$	311,35	-	-	13,5	-	-	13,39
29a	$C_{20}H_{12}N_2O_2$	312,33	-	-	8,97	-	-	8,74
30a	$C_{20}H_{12}N_2O_2$	312,33	-	-	8,97	-	-	8,55
32a	$C_{17}H_{10}N_4O$	285,28	-	-	19,57	-	-	19,13
33a	$C_{17}H_9N_3O_2$	287,28	-	-	14,63	-	-	13,94
34a	$C_{17}H_9N_3O_2$	287,28	-	-	14,63	-	-	14,0

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 MAY & BAKER Ltd. (A.J. EWINS und J.N. ASHLEY),
Brit. Pat. 510091 (27.7.1939)
C. A. 34, 4097³ (1940)
- 2 H. KING, E.M. LOURIE und W. YORKE,
Ann. Trop. Med. Parasitol. 32, 177 (1938)
- 3 A. SCHÖNBERG,
Präparative organische Photochemie, S. 23,
Springer-Verlag, Berlin 1958
- 4 A.J. HENRY,
Nature (London) 152, 690 (1943)
- 5 O. DANN, E. HIEKE, H. HAHN, H.-H. MISERRE, G. LÜRDING und R. RÖSSLER,
Liebigs Ann. Chem. 734, 23 (1970)
- 6 O. DANN, G. BERGEN, E. DEMANT und G. VOLZ,
Liebigs Ann. Chem. 749, 68 (1971)
- 7 FARBWERKE HOECHST AG (H. JENSCH), D.B.P. 878651
(22.5.1951) C. 54, 1544 (1954)
US-Pat. 2 673 197 (23.4.1954) C.A. 49, 6303g (1955)
- 8 G. BERGEN,
Diss. Erlangen 1968
- 9 O. DANN, G. VOLZ, E. DEMANT, W. PFEIFER, G. BERGEN,
H. FICK und E. WALKENHORST,
Liebigs Ann. Chem. 1973, 1112-1140
- 10 H. FICK,
Diss. Erlangen 1971
- 11 H.-P. WOLFF,
Diss. Erlangen 1977
- 12 G. KALIWODA,
Diss. Erlangen 1976
- 13 R.S. BORNSTEIN und J.W. YARBRO,
J. Surgic. Oncol. 2, 393 (1970)

- 14 J.D. GERATZ,
Throm. Diäth. Haemorrh. 25, 391 (1971)
- 15 J.D. GERATZ,
Privatmitteilung
- 16 G. EHRHART und H. RUSCHIG,
Arzneimittel, Bd. 5, S.375 f
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1972
- 17 O. DANN, R. FERNBACH, W. PFEIFER, E. DEMANT,
G. BERGEN, S. LANG und G. LÜRDING,
Liebigs Ann. Chem. 760, 37-87 (1972)
- 18 National Cancer Institute, Bethesda, USA,
Privatmitteilung
- 19 L.L. BENNETT jr.,
Prog. exp. Tumor Res. 7, 259 (1965)
- 20 G. CAVALLINI und V. RAVENNA,
C.A. 52, 20126 i (1958)
- 21 E. SCHENKER,
Angew. Chemie 73, 101 (1961)
- 22 J. ATTENBURROW, A.F.B. CAMERON, J.H. CHAPMAN,
R.M. EVANS, B.A. HERUS, A.B.A. JANSEN
und T. WALKER,
J. Chem. Soc. (London) 1952, 1094
- 23 H.G. LINDWALL und G.J. MANTELL,
J. Org. Chem. 18, 345-357 (1953)
- 24 M. MATELL,
Arkiv Kemi 10, 179-181 (1956);
ref. C.A. 51, 8069a (1957)
- 25 E. SCHENKER,
Angew. Chemie 73, 96 (1961)
- 26 H.C. BROWN, E.J. MEAD und B.C. SUBBA RAO,
J. Am. Chem. Soc. 77, 6209 (1955)
- 27 J. KOLLONITSCH, O. FUCHS und V. GABOR,
Nature 175, 346 (1955)

- 28 P. FLEISCHMANN,
Privatmitteilungen
- 29 A.J. FATIADI,
Synthesis 1976, 155
- 30 B. HUGHES und H. SUSCHITZKY,
J. Chem. Soc. (London) 1965, 875
- 31 W.O. KERMACK, W.H. PERKIN jr. und R. ROBINSON,
J. Chem. Soc. (London) 1921, 1625
- 32 G. BANSE,
Chem. Ber. 27, 2162 (1894)
- 33 R. RAJESHWAR und N.V. SUBBA RAO,
C.A. 60, 11972 h (1964)
- 34 G. BERGEN,
Laborjournal 1966
- 35 ORGANIKUM, 10.Auflage, S. 405,
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1971
- 36 H. HÖRMANN,
Angew. Chemie 68, 602 (1956)
- 37 W. CHAIKIN und W.G. BROWN,
J. Am. Chem. Soc. 71, 122 (1949)
- 38 H.H. HODGSON und T.A. JENKINSON,
J. Chem. Soc. (London) 1927, 1740 und 3041
- 39 W. BORSCHKE und E. BÖCKER,
Chem. Ber. 36, 43 (1903)
- 40 J.R. SEGESESSER und M. CALVIN,
J. Am. Chem. Soc. 64, 825 (1942)
- 41 S.J. AUGYAL,
J. Chem. Soc. (London) 1950, 2141
- 42 A.A. GOLDBERG und H.A. WALKER,
J. Chem. Soc. (London) 1954, 2541
- 43 L. HORNER und E.H. WINKELMANN,
Angew. Chemie 71, 349 (1959)

- 44 S.M. TSANG, E.H. WOOD und J.R. JOHNSON,
Org. Syn. 24, 75,
John Wiley and Sons Inc., New York 1944
- 45 M. DESCAMP, J. VAN DER ELST und U.F. BINON,
C.A. 64, 17 518b (1966)
- 46 HOUBEN-WEYL,
Methoden der organischen Chemie, 12/1, S. 243,
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1963
- 47 B.A. ARBUSOW und B.P. LUGOVKIN,
C.A. 47, 4871 (1953)
- 48 H. FINKELSTEIN,
Chem. Ber. 43, 1528 (1910)
- 49 G. WITTIG und U. SCHÖLLKOPF,
Chem. Ber. 87, 1318 (1954)
- 50 ULLMANN's Enzyklopädie der technischen Chemie, 3.Aufl.,
Bd. 12, S. 763,
Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1960
- 51 HOUBEN-WEYL,
Methoden der organischen Chemie, 4/5a, S. 191,
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1975
- 52 T.W.T. TAYLOR und A.R. MURRAY,
J. Chem. Soc. (London) 1938, 2078
- 53 G. DREHFAHL und G. PLÖTZNER,
Chem. Ber. 94, 907 (1961)
- 54 W.R. BRODE, E.G. PEARSON und G.M. WYMAN,
J. Am. Chem. Soc. 76, 1034 (1954)
- 55 R. KUHN und H.J. HAAS,
Angew. Chemie 67, 785 (1955)
- 56 A. PINNER,
Die Imidoäther und ihre Derivate,
Vlg. Oppenheim, Berlin 1892
- 57 L. HORNER, H. HOFFMANN und H.G. WIPPEL,
DBP. 1 079 030 (1958); ref. C.A. 55, 426 (1961)

- 58 D.H. WADSWORTH, O.E. SCHUPP, E.J. SEUS
und J.A. FORD jr.,
J. Org. Chem. 30, 680 (1965)
- 59 Dr. A. WANDER AG,
Neth. Appl. 6 505 224 (25.10.1965); ref. C.A. 64,
19 638 h (1966)
- 60 G. LÜRDING,
Diss. Erlangen 1968
- 61 G. BECKER,
Diplomarbeit Erlangen 1973
- 62 H.F. HODSON und G.F. SMITH,
J. Chem. Soc. (London) 1957, 3544
- 63 J.G. CALZADA und J. HOOZ,
Org. Syn. 54, 63,
John Wiley and Sons Inc., New York 1974
- 64 J.E. McMURRAY und M.P. FLEMING,
J. Am. Chem. Soc. 96, 4708 (1974)
- 65 V. MARK,
Org. Syn. 46, 31,
John Wiley and Sons Inc., New York 1966
- 66 H. ZIMMER und J.P. BERCZ,
Liebigs Ann. Chem. 686, 107 (1965)
- 67 R.J. SUNDBERG,
The Chemistry of Indoles, S. 405,
Academic Press, New York und London 1970
- 68 HOUBEN-WEYL,
Methoden der organischen Chemie 7/2a, S. 656,
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973
- 69 W.E. NOLAND und F.J. BAUDE,
Org. Syn. 43, 40
John Wiley and Sons Inc., New York 1963
- 70 HOUBEN-WEYL,
Methoden der organischen Chemie, 10/2, S. 119,
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1967

- 71 Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papier-Chromatographie,
E. Merck, Darmstadt 1970
- 72 ORGANIKUM, 10. Auflage, S. 426,
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1971
- 73 K. ZIEGLER, A. SPÄTH, E. SCHAAF, W. SCHUHMANN
und E. WINKELMANN,
Liebigs Ann. Chem. 551, 80 (1942)
- 74 HOUBEN-WEYL,
Methoden der organischen Chemie, 5/3, S. 862 und 902,
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1962
- 75 L.CH. RAIFORD und L.K. TANZER,
J. Org. Chem. 6, 722 (1941)

ooOoo

LEBENS LAUF

- | | |
|--------------------------|--|
| 23. 6. 1947 | Geboren in Esslingen/Neckar
Vater: Wilhelm Char, Färbermeister
Mutter: Anna Char, geb. Kramer, Kindergärtnerin |
| 1954 - 1958 | Besuch der Volksschule in Ebingen |
| 1958 - 1964 | Besuch der Gymnasien in Aalen,
Stuttgart-Feuerbach und Esslingen |
| 1964 - 1966 | Besuch der Wirtschaftsoberschule in Esslingen |
| 25.10. 1966 | Abitur an der Wirtschaftsoberschule in Esslingen |
| Nov. 1966 -
März 1969 | Apothekerpraktikant in der Bahnhof-Apotheke
in Esslingen |
| 7. 3. 1969 | Pharmazeutisches Vorexamen in Stuttgart |
| Nov. 1969 -
Juli 1973 | Studium der Pharmazie in Erlangen |
| 23. 2. 1973 | Eheschließung mit stud.pharm. Karin Kühnel
aus Esslingen |
| 26.10. 1973 | Pharmazeutisches Staatsexamen in Erlangen |
| ab 15.11.1973 | Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft bei
Herrn Professor Dr. Otto Dann am Institut
für Pharmazie und Lebensmittelchemie der
Universität Erlangen-Nürnberg |
| 26. 6. 1975 | Approbation als Apotheker |
| 26. 3. 1977 | Geburt einer Tochter |
| ab 1.4.1975 | Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle |

Offset —
Siebdruck
S.Kriegelstein



Bierlachweg 37 8520 Erlangen
Telefon 09131/33907